

## **Prediktor Komplikasi *Dengue Shock Syndrome (DSS)* pada Pasien Pediatri dengan *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)*** **Ahmad Arkan Ichsan<sup>1</sup>, Khairun Nisa Berawi<sup>2</sup>, Neema Putri Prameswari<sup>1</sup>, Ratu Nirmala Wahyunindita<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung  
<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Biomolekuler, dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

### **Abstrak**

*Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* merupakan infeksi flavivirus yang sering ditemui di negara dengan iklim tropis dan subtropis, DHF dapat memburuk dan berlanjut ke tahap *Dengue Shock Syndrome (DSS)*. Tingkat mortalitasnya tinggi pada pasien pediatri. Faktor-faktor yang menentukan seorang penderita DHF pediatri berisiko menjadi DSS masih dalam penelitian. Ada beberapa prediktor yang digunakan untuk mem-follow up pasien DHF yang memiliki risiko tinggi untuk berlanjut ke DSS. Hasil penelusuran mendapati beberapa indikator dalam demografis, hasil pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan lab pasien. Indikator – indikator ini adalah jenis kelamin wanita, usia diantara 6-10 tahun, hepatomegali, tatalaksana yang lambat, kebocoran plasma berat, obesitas, pendarahan spontan, pendarahan gastrointestinal, presentasi asites dan efusi pleura. Beberapa indikator Pemeriksaan laboratorium yakni leukopenia, pemanjangan aPTT, hitung platelet rendah, trombositopenia, hematokrit  $\geq 40$ , profil lipid rendah, hypoalbuminemia, dan hipoproteinemia. Beberapa indikator prediktor baru terdiri dari tingkat Troponin T tinggi, ekspresi NS1Ag, ekspresi gen NK dan NKT, kadar vitamin D yang meningkat, tingkat asam laktat, tingkat sTM tinggi, tingkat enzim chymase serum yang meningkat, serta peningkatan kadar serum laktat. Penggunaan *machine learning* dan algoritma-algoritma tertentu dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya DSS. Terdapat banyak indikator dan metodologi untuk memprediksi berkembangnya DHF menjadi DSS. Diperlukannya analisis yang lebih besar serta penetapan predictor-prediktor yang baru dalam mengindikasi progresi gejala DHF menuju DSS.

**Kata Kunci:** *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)*, *Dengue Shock Syndrome (DSS)*, pediatrik, prediktor

## **Predictors For *Dengue Shock Syndrome (DSS)* Complications In Pediatric *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* Patients** **Ahmad Arkan Ichsan<sup>1</sup>, Khairun Nisa Berawi<sup>2</sup>, Neema Putri Prameswari<sup>1</sup>, Ratu Nirmala Wahyunindita<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Medical Education, Faculty of Medicine, Lampung University, Bandar Lampung  
<sup>2</sup>Departement of Biochemistry, Biomolecular, dan Physiology, Fakultas of Medicine, Lampung University, Bandar Lampung

### **Abstract**

*Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* are tropical infectious diseases prevalent in tropical, subtropical and temperate climate countries, complications of DHF that leads to *Dengue Shock Syndrome (DSS)* may have drastic implications towards the mortality of pediatric patients. Ongoing assessment is still proceeding on Risk factors for the patient's progression to DSS and there are several predictors utilized on patient follow-up that may indicate high risk of clinical symptom progression to DSS. Several predictors are identified to be the female gender, age between 6-10 years, hepatomegaly, late clinical management, heavy plasma leakage, obesity, spontaneous bleeding, gastrointestinal bleeding and presentations of ascites and pleural effusion. Several lab examinations include leucopenia, prolonged aPTT, low platelet count, thrombocytopenia, hematocrit of  $\geq 40$ , low lipid profile, hypoalbuminemia, hypoproteinemia. There are also other predictors identified such as high Troponin T levels, NS1Ag expression, NK and NKT gene expression, elevated Vitamin D levels, Fatty acid levels. high sTM levels, elevated Chymase enzyme serum levels and elevated lactate serum levels. The usage of machine learning and algorithms may also prove useful in predicting DSS complications through pattern identification. There is a wide array of current and new methodologies to predict DHF progression to DSS, and further review analysis may be needed to determine concrete indicators for predicting DHF progression to DSS. Newer methods may prove useful, and would need further testing to ensure its capabilities on predicting DSS.

**Keywords:** *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)*, *Dengue Shock Syndrome (DSS)*, Pediatric

Korespondensi: Ahmad Arkan Ichsan; Griya Kesuma Kediangan A2, Gang Duren Jl. Pramuka, Kemiling, Bandar Lampung 35158; email: a.khan.ich@gmail.com

## Pendahuluan

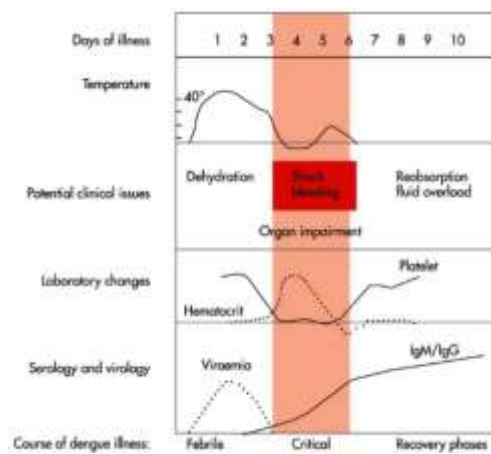
*Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* merupakan infeksi flavivirus tropis yang banyak ditemui di Indonesia. Disebarkan melalui virus dengue, penyakit *self-limiting* ini memiliki manifestasi klinis demam, malaise, leukopenia, kemerahan, limfadenopati, trombositopenia, dan diatesis hemoragik.<sup>1</sup>



**Gambar 1.** Pasien DSS pediatrik<sup>2</sup>

Nyamuk spesies *Aedes aegypti* merupakan vektor pembawa virus dengue. Nyamuk ini berkembang biak di genangan air bersih. Hanya nyamuk betina yang akan menghisap darah dan menyebarkan virus dengue. Insiden Dengue Fever bervariasi dan berhubungan dengan pergantian cuaca.<sup>3-4</sup>

Presentasi klinis DHF dibagi menjadi tiga tahap yaitu fase demam, kritis dan pemulihan. Perkembangan menjadi DSS dapat terlihat pada pasien dalam fase kritis yang dikenal sebagai fase *defervescence*. Fase *defervescence* terjadi pada hari ke 3 sampai 7 di masa perjalanan penyakit di mana suhu tubuh akan turun sekitar 37,5-38°C. Pada fase *defervescence*, prognosis pasien dapat membaik atau memburuk. Perburukan dapat terjadi akibat melemahnya kapiler dikarenakan melemahnya kapiler. (gambar 1)<sup>4-5</sup>



**Gambar 2.** Perjalanan fase Dengue Hemorrhagic Fever<sup>5</sup>

Melemahnya kapiler akan mengakibatkan kebocoran plasma yang lebih lanjut dan akan menyebabkan DSS. Pasien yang kehilangan plasma dapat mengalami kerusakan organ seperti hepatitis akut, ensefalitis, dan miokarditis. Keadaan ini dapat memperburuk prognosis pasien. Terdapat beberapa tanda bahaya seperti nyeri tekan perut, muntah terus-menerus, akumulasi cairan, malaise, dan hepatomegali yang merupakan beberapa prediktor gejala DHF yang memburuk.<sup>6-7</sup>

Pasien pediatrik dicurigai mengalami DSS jika perbedaan tekanan sistolik dan diastolik mencapai 20 mmHg atau jika pasien memiliki tanda-tanda perfusi kapiler yang buruk (ekstremitas dingin, pengisian ulang kapiler tertunda, atau denyut nadi cepat). Pada orang dewasa, perbedaan tekanan sistolik dan diastolik sebesar 20 mmHg dapat mengindikasikan syok yang lebih parah. Hipotensi biasanya berhubungan dengan syok berkepanjangan dikarenakan perdarahan mayor.<sup>7-8</sup>

DHF merupakan penyakit *self-limiting*, kelanjutan gejala DHF menuju DSS memiliki implikasi besar pada prognosis pasien pediatri Vaskulopati yang dikarenakan disfungsi endotelial dan kebocoran plasma akan terlihat dalam beberapa hari pada fase *defervescence*. Fenomena DSS lebih banyak ditemukan pada pasien pediatri, dan dapat menimbulkan komplikasi syok hipovolemik.<sup>1,6,7</sup>

Protokol tatalaksana yang tersedia saat ini yakni dengan resusitasi asupan cairan yang adekuat kepada pasien secara intravena dan intraoral. Faktor risiko berkembangnya gejala DHF menjadi gejala DSS pada pasien pediatrik masih dalam penelitian. Artikel ini bertujuan untuk menilai dan merangkum indikator-indikator apa saja yang dapat digunakan untuk menentukan pasien DHF yang memiliki tingkat risiko tinggi mengalami perburukan menjadi DSS.<sup>3,6,7</sup>

## Pembahasan

Hasil penelitian oleh Saniathi *et al* menunjukkan bahwa adiponektin berfungsi mengendalikan respons inflamasi. Status gizi yang berlebihan dapat menurunkan tingkat produksinya. Oleh karena itu, status gizi dapat

meningkatkan risiko DSS pada pasien pediatrik.<sup>10</sup>

Zulkipli *et al* menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara obesitas dan keparahan gejala DSS. Pasien obesitas memiliki risiko 38% lebih tinggi untuk berkembang menjadi DSS dibandingkan pasien non-obesitas. Pasien DHF yang obesitas juga berisiko tinggi mengalami komplikasi lain serta memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi.<sup>11</sup>

Obesitas dapat mempengaruhi tingkat keparahan demam berdarah karena proses peradangannya. Meningkatnya deposisi jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*) pada pasien yang obesitas menginduksi peningkatan produksi Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ). IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$  yang berperan sebagai mediator inflamasi melalui peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi proses kebocoran plasma yang parah.<sup>12</sup>

Berdasarkan studi Wei *et al* dan Lee *et al*, kondisi komorbiditas terdahulu seperti Diabetes Mellitus (DM) serta kebocoran plasma merupakan faktor risiko tertinggi dalam mortalitas pasien pediatri yang mengalami DHF. Namun, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa DM merupakan prediktor yang tidak signifikan pada kelanjutan gejala ke DSS. Lamanya waktu penatalaksanaan juga dapat mempengaruhi prognosis.<sup>13-14</sup>

Penelitian di Kota Ho Chi Minh, Vietnam menilai bahwa jenis kelamin merupakan indikator yang bias, karena penyajian data di Ho Chi Minh City mengungkapkan bahwa sebagian besar penderita DSS adalah laki-laki, tetapi sebuah studi lainnya menunjukkan bahwa anak perempuan memiliki risiko lebih tinggi untuk DSS dan risiko kematian yang lebih tinggi daripada penderita laki-laki. Penelitian ini juga menyatakan hubungan antara usia dan DSS, dengan risiko tertinggi DSS yakni anak-anak pada usia antara 6-10 tahun.<sup>15-17</sup>

Gorp *et al* mengukur profil lipid plasma pada 50 anak berturut-turut yang didiagnosis dengan DHF untuk menentukan tingkat keparahan prognosis pasien. Terungkap bahwa total kolesterol plasma, lipoprotein densitas tinggi, dan lipoprotein densitas rendah akan menurun secara signifikan pada pasien yang mengalami komplikasi DSS, dibandingkan

dengan pasien dengan DBD ringan. Oleh karena itu disimpulkan bahwa diferensiasi dalam profil lipid plasma dapat menjadi prediktor untuk hasil klinis pada DHF.<sup>18</sup>

Iskandar *et al* mengukur kadar Troponin T di sebuah rumah sakit di Makassar dari Juli hingga Oktober 2012. Terungkap bahwa kadar Troponin T lebih tinggi pada kelompok DSS daripada pasien dengan Dengue tanpa syok. Penilaian disimpulkan bahwa stres hipoperfusi yang disebabkan oleh DSS dapat menyebabkan tingkat Troponin T yang lebih tinggi di pasien DSS.<sup>19</sup>

Penelitian Gupta *et al* di New Delhi menilai beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan DSS pada pasien berumur kurang dari 18 tahun. Sekitar 483 pasien dengan DHF dianalisis menggunakan beberapa parameter klinis dan biokimia. Gejala kebocoran kapiler, pendarahan spontan, hepatomegali, leukopeni serta umur pasien yang lebih dari 5 tahun merupakan faktor risiko kelanjutan gejala DSS dari pasien DHF.<sup>20</sup>

Penelitian lain oleh Huy *et al* menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin perempuan, gejala/defisit neurologis, gejala mual/muntah, gejala sakit perut, perdarahan gastrointestinal, nilai hemokonsentrasi, asites, efusi pleura, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hepatomegali, kadar *alanin transaminase*, kadar transaminase aspartat, gejala trombositopenia, *activated partial thromboplastin time (aPTT)*, tingkat fibrinogen, infeksi primer atau sekunder, dan serotipe-2 virus dengue secara bermakna dikaitkan dengan perkembangan gejala DHF menuju DSS.<sup>21</sup>

Sebuah penelitian mengenai faktor prediktor DSS oleh Khan *et al* mengungkapkan bahwa adanya faktor klinis dan biokimia tertentu yang dapat mempengaruhi perkembangan pasien DHF menuju DSS, seperti: *Bleeding time*, adanya sel darah merah dan protein dalam urin dapat memprediksi kelanjutan gejala pasien DHF menuju DSS. Namun, studi dengan skala yang lebih besar diperlukan untuk menentukan validitas prediktor tersebut.<sup>22</sup>

Ramabhatta *et al* melakukan studi potong lintang secara prospektif pada tahun 2011-2016, di sebuah rumah sakit di Bangalore

untuk menilai profil klinis dan serologis pasien pediatrik dengue. Dari 568 anak-anak, gejala-gejala demam dan kemerahan terdapat muncul di sebagian besar kasus. Gejala perdarahan gastrointestinal juga terdapat pada kelompok DSS. Hasil laboratorium menunjukkan bahwa antigen protein non-struktural dengue (NS1Ag) positif pada 78% populasi, sementara Immunoglobulin M (IgM) terdeteksi pada 15,8% pasien dan Immunoglobulin G (IgG) terdeteksi pada 14,6% pasien.<sup>23</sup>

Pothapregada *et al* mengambil data retrospektif antara tahun 2012-2014. Didapatkan bahwa terjadinya syok akibat perdarahan yang tidak terkontrol lebih sering dialami anak-anak usia lebih dari 6 tahun. Tanda-tanda kebocoran plasma dalam bentuk efusi pleura, asites, dan HCT > 20% serta jumlah trombosit < 50.000/mm<sup>3</sup> ditemukan menjadi prediktor signifikan pada DSS. Manifestasi klinis yang ditemukan pada pasien dengan risiko tinggi DSS adalah muntah, pusing, dan oliguria. Hepatomegali dan nyeri abdomen adalah tanda-tanda klinis lainnya yang berhubungan dengan DSS.<sup>24</sup>

Gejala trombositopenia pada pasien dan *platelet count* < 20.000/mm<sup>3</sup> merupakan prediktor signifikan pada kasus DSS. Gejala hiponatremia dan infeksi sekunder pasien memiliki hubungan yang kuat dengan DSS. Selama infeksi sekunder, sel-T diaktifkan karena interaksi dengan monosit yang terinfeksi, kemudian menginduksi kebocoran plasma melalui pelepasan kaskade sitokin seperti interferon-gamma, interleukin 2, dan tumor necrosis factor  $\alpha$ . Faktor-faktor inilah yang dapat menyebabkan terjadinya syok.<sup>25</sup>

Pongpan *et al* mengembangkan sebuah skor tingkat keparahan infeksi dengue. Skor tersebut mencantumkan beberapa parameter prediktor yang berfungsi untuk mengetahui risiko gejala pasien diantara Dengue Fever (DF), DHF, dan DSS. Indikator-indikator seperti jenis kelamin, usia, gejala muntah, batuk, ruam, dan tekanan darah diastole memberikan nilai kurang bermakna. Indikator-indikator seperti usia pasien yang lebih dari 6 tahun, hepatomegali, hematokrit  $\geq 40$ , SBP < 90 mmHg, jumlah sel putih > 5000/ $\mu$ L dan platelet  $\leq 50000/\mu$  ditandakan sebagai prediktor DSS. Prediktor terkuat adalah hepatomegali dan

nilai trombosit  $\leq 50000/\mu$ L. Hasil studi ini dapat secara akurat memprediksi terjadinya DSS, namun validasi skor harus ditelaah lebih lanjut sebelum diaplikasikan dalam praktek klinis.<sup>26</sup>

Her *et al* melakukan penelitian mengenai marker klinis pada DHF yang mengalami perburukan, terutama pada kebocoran plasma. Hasil penelitian menunjukkan *marker* potensial antagonis reseptor interleukin-1, faktor pertumbuhan hepatosit, reseptor faktor nekrosis tumor p75 terlarut, molekul adhesi sel 1, dan matriks metalloproteinase 2, memiliki keterkaitan yang kuat dengan DSS. Infeksi virus dengue sekunder juga terbukti mempengaruhi keparahan gejala. Selain itu, beberapa mediator memiliki potensi untuk digunakan dalam diagnosis banding penyakit flavivirus yang serupa.<sup>27</sup>

Robinson *et al* berpendapat bahwa beberapa biomarker memiliki potensi untuk memprediksi prognosis DHF. Analisis sampel darah pasien dengue dilakukan terhadap tujuh set data ekspresi gen (446 sampel, lima negara). Teridentifikasi 20-gen yang dapat digunakan untuk memprediksi perkembangan gejala menjadi dengue berat dan DSS. Analisis jenis sel menunjukkan kurangnya ekspresi gen sel NK dan NKT yang berhubungan dengan pasien DSS.<sup>28</sup>

Implikasi dari kekebalan bawaan *antivirus* adalah produk dari 20 gen yang teridentifikasi. Termasuk gen yang mengatur adhesi dan opsonisasi, pembunuhan oksidatif, fungsi sel NK, dan faktor *remodeling Chromatin* dalam interaksi protein DENV. Gen tersebut dapat menjadi penanda prediksi DSS.<sup>28</sup>

Sebuah penelitian oleh Villamor *et al* menyatakan bahwa ada hubungan antara kadar vitamin D dengan kejadian DSS. Penelitian melihat kadar serum total 25-*hydroxy vitamin D* [25(OH)D] diantara pasien DSS dan pasien DF di Kolombia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat 25(OH)D yang lebih rendah pada *recovery phase* dibandingkan fase akut. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi serum 25(OH)D di pasien DF dapat memprediksi kemungkinan perkembangan gejala pasien ke DSS.<sup>29</sup>

Penelitian lain oleh Villamor *et al* juga menunjukkan bahwa asam lemak Docosahexaenoic acid (DHA) memiliki

hubungan positif dengan kelanjutan gejala pasien menuju DSS, sementara tingkat asam lemak *Dihomo- $\gamma$ -linolenic acid* dan asam lemak *pentadecanoic* tidak dapat digunakan untuk memprediksi kelanjutan gejala pasien menuju DSS.<sup>30</sup>

Kedua penelitian ini membutuhkan analisis lebih lanjut, dan dibutuhkan validitas penggunaan asam lemak dan vitamin D dengan sampel yang lebih besar.<sup>29-30</sup>

Butthen *et al* menduga bahwa peningkatan *soluble trombomodulin* (sTM) dalam tahap DHF dapat berisiko untuk berkomplikasi menuju DSS. Sampel darah dari 111 pasien yang terdiagnosis DHF dikumpulkan selama masa perawatan. Terungkap bahwa sTM dapat menjadi modulator yang berguna untuk prediksi kelanjutan pasien menuju DSS.<sup>31</sup>

Tissera *et al* menganalisis kadar enzim serum Chymase di Sri Lanka dengan metode analisis multivariat. Tingkat enzim chymase yang meningkat secara konsisten terlihat pada perkembangan komplikasi menuju DSS pada pasien pediatrik. Dalam penilaian tidak terdapat kondisi komorbiditas seperti obesitas atau penyakit yang berhubungan dengan paru-paru yang mengakibatkan peningkatan kadar chymase secara bersamaan. Ini menunjukkan bahwa kadar serum chymase teridentifikasi sebagai biomarker prognostik untuk DSS pada pasien pediatrik.<sup>32</sup>

Sinkutt *et al* melakukan studi potong lintang untuk menilai apakah tingkat senyawa serum laktat dan tingkat enzim laktat dehidrogenase (LDH) dapat menjadi biomarker untuk perkembangan pasien menuju komplikasi DSS. Spesimen darah diambil saat pasien masuk rumah sakit, saat pasien memiliki kebocoran plasma, dan saat keluar dari rumah sakit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Serum laktat dan LDH akan meningkat pada pasien DSS. Laktat dapat digunakan sebagai prediktor DSS jika laktat > 2 U/L pada hari 0. LDH telah teridentifikasi memiliki potensi untuk membedakan pasien dengan atau tanpa demam berdarah pada awal fase demam, jika levelnya mencapai > 500 IU. Jika kadar LDH meningkat menjadi sekitar 1.000 IU pada Hari 0, hasil tersebut indikasi infeksi dengue parah atau DSS.<sup>33</sup>

Delia *et al* menilai bahwa penanda inflamasi tertentu seperti *interleukin-6* serta tingkat adhesi antar sel yang larut akan mengalami penurunan lebih rendah pada kelompok DSS. Terdapat dugaan bahwa tingkat reseptor nekrosis tumor (TNFR) memiliki hubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Pasien dengan dugaan DHF tanpa syok serta tingkat penerimaan sTNFR-75 lebih dari 55 pg/mL dapat menjadi indikator perkembangan DSS. Pelepasan TNFR terlarut yang berlebihan dapat menjadi prediktor awal dan spesifik dari perubahan endotel yang menyebabkan DSS.<sup>34</sup>

Penggunaan *machine learning* dan algoritma sebagai prediktor DSS dalam pasien pediatri telah menjadi suatu kemungkinan. Sebuah penelitian dari Gleucy *et al* menilai profil klinis dari 523 kasus dengue yang dikonfirmasi untuk menentukan kesamaan pola, metode menggunakan pendekatan pembelajaran mesin tanpa pengawasan melalui *self-organizing maps* (SOM) dan *random forest algorithm*. Berdasarkan penelitian, usia merupakan indikator utama di daerah hiperendemik, serta terdapat tanda-tanda peringatan lain yang harus dipantau secara ketat pada pasien anak.<sup>35</sup>

Park *et al* menggunakan *structural equation modelling* (SEM) untuk memprediksi fenotipe penyakit dengue. Performa SEM terhadap profil 257 pasien di Thailand dalam 72 jam sejak *onset* demam mengungkapkan beberapa indikator sebagai prediktor pemetaan. Prediktor ini mencakup usia, tes tourniquet (*rumple lead*), kadar aminotransferase aspartat, sel darah putih, dan persentase/jumlah limfosit. Penelitian ini menunjukkan bahwa model terpadu menggunakan SEM mungkin berpotensi untuk memprediksi perburukan DHF sebelum komplikasi menuju DSS.<sup>36</sup>

## Kesimpulan

Beberapa biomarker, presentasi klinis serta data demografis telah ditetapkan sebagai indikator untuk perkembangan DSS pada pasien DHF pediatrik. Indikator berikut merupakan indikator yang sering digunakan sebagai prediktor untuk mem-*follow up* pasien anak yang menunjukkan gejala DF di fasilitas

perawatan primer, serta memprediksi perkembangan gejala menjadi DSS.

Indikator-indikator demografis yakni pasien dengan kelamin wanita dan umur berusia 6-10 tahun.

Indikator pemeriksaan fisik yakni hepatomegali, tatalaksana yang lambat, kebocoran plasma berat, obesitas, pendarahan spontan, pendarahan gastrointestinal, serta presentasi asites, dan efusi pleura.

Pemeriksaan laboratorium pasien yang bersifat prediksi termasuk leukopenia, pemanjangan aPTT, hitung platelet rendah, trombositopenia, hematokrit  $\geq 40$ , profil lipid rendah, hipoalbuminemia dan hipoproteinemia. Beberapa indikator prediktor baru terdiri dari tingkat Troponin T tinggi, ekspresi NS1Ag, ekspresi gen NK dan NKT, kadar vitamin D yang meningkat, tingkat asam laktat, tingkat sTM tinggi, tingkat enzim chymase serum yang meningkat, serta peningkatan kadar serum laktat.

Penggunaan *machine learning* dan algoritma-algoritma tertentu dapat digunakan untuk prediksi komplikasi DSS melalui identifikasi pola.

#### Saran

Masih terdapat banyak aspek prediksi pasien yang memerlukan penetapan dan penelitian lebih lanjut, serta beberapa metode statistika yang dapat membantu memprediksi gejala pasien menuju DSS. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut serta tinjauan yang lebih banyak.

#### Daftar Pustaka

1. WHO, Dengue and Severe Dengue [internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 21 February 2019]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Porecha M. dna impact: Help pours in for 9-month-old dengue shock syndrome patient. DNA [Internet]. 2015 [cited 14 September 2019]; Available from: <https://www.dnaindia.com/mumbai/report-dna-impact-help-pours-in-for-9-month-old-dengue-shock-syndrome-patient-2054381>
3. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, *et al.* Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 2010, 8:S7–16.
4. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel TA, *et al.* Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. *N Engl J Med.* 2016;374:1155-1166.
5. World Health Organization. Clinical Management and Delivery of Clinical Services. In: WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: WHO. 2009. hlm 23-56.
6. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012–2020. World Health Organization; 2012.
7. Martinez-Torres E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. Why and how children with dengue die? *Revista cubana de medicina tropical.* 2008;60(1):40–47.
8. Rajapakse S. Dengue Shock. *J Emerg Trauma Shock* [internet]. 2011 [cited 30 August 2019]; 4(1): 120–127. Available from: doi: 10.4103/0974-2700.76835
9. Ross TM: Dengue virus. *Clin Lab Med.* 2010; 30:149–160.
10. Saniathi NK, Rianto BU, Juffrie M, *et al.* The effect of overnutrition toward the risk of dengue shock syndrome in pediatric patient: in-depth investigation of Svcam-1 and adiponectin level. *Bali Med J.* 2018; 7(1):244-248.
11. Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai VHC, Bulgiba A, *et al.* The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(2).
12. Widiyati MM, Laksanawati IS, Prawirohartono EP. Obesity as a risk factor for dengue shock syndrome in children. *Paediatrica Indonesiana.* 2013; 53(4):187-192.
13. Wei HY, Shu PY, Hung MN. Characteristics and Risk Factors for Fatality in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever, Taiwan, 2014. *Am J. Trop Med Hyg.* 2016;95(2):322-327.

14. Lee IK, Hsieh CJ, Lee CT, Liu JW. Diabetic patients suffering dengue are at risk for development of dengue shock syndrome/severe dengue: Emphasizing the impacts of co-existing comorbidity(ies) and glycemic control on dengue severity. *J Microbiol Immunol* [internet]. 2018 [cited 28 August 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.12.005>
15. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, *et al.* Epidemiological Factors Associated with Dengue Shock Syndrome and Mortality in Hospitalized Dengue Patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84(1):127-134.
16. Lam PK, Ngoc TV, Thus TT, Van NT, Thuy TT, Tam DT, *et al.* The value of daily platelet counts for predicting dengue shock syndrome: Results from a prospective observational study of 2301 Vietnamese children with dengue. *PLoS Negl Trop Dis* [internet]. 2017 [cited 20 February 2019]; 11(4): e0005498. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005498>
17. Lam PK, Hoai Tam DT, Dung NM, Hanh Tien NT, Thanh Kiet NT, Simmons C, *et al.* A Prognostic Model for Development of Profound Shock among Children Presenting with Dengue Shock Syndrome. *PLoS ONE.* 2015 [cited 21 February 2019]; 10(5): e0126134. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126134>
18. Gorp CMVE, Suharti C, Mairuhu ATA, Dolmans WMV, Ven JVD, Demacker PNM, *et al.* Changes in the Plasma Lipid Profile as a Potential Predictor of Clinical Outcome in Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Infect Dis* April 2002;34(8):1150–1153.
19. Iskandar B, Juherinah, Daud D, Febriani ADB. The Levels of Troponin T in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *Am J Clin Exp Med.* 2015;3(4):149-153.
20. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P. Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *J Trop Pediatr.* 2011;57:451-457.
21. Huy NT, Giang TW, Thuy DH, *et al.* Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(9): 2-15.
22. Khan MI, Anwar E, Agha A, *et al.* Factors Predicting Severe Dengue in Patients with Dengue Fever. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [internet]. 2013; 5(1): e2013014, DOI: 10.4084/MJHID.2013.014
23. Ramabhatta S, Palaniappan S, Hanumantharayappa N, Begum SV. The Clinical and Serological Profile of Pediatric Dengue. *Indian J Pediatr* ;84(12) :897-901.
24. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Risk factors for shock in children with dengue fever. *Indian J Crit Care Med.* 2015; 19:661-4.
25. Joob B, Wiwanitkit V. Risk factors for shock in dengue fever. *IJCCM* 2016; 20(2)77-78
26. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, *et al.* Development of Dengue Infection Severity Score. *Hindawi ISRN Ped* [internet]. 2013 [cited 25 February 2019]; Article ID 845876. Available in: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845876>
27. Her Z, Kam YW, Gan VC, *et al.* Severity of Plasma Leakage Is Associated With High Levels of Interferon  $\gamma$ -Inducible Protein 10, Hepatocyte Growth Factor, Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2), and MMP-9 During Dengue Virus Infection. *J Infect Dis* 2017; 215:42-51.
28. Robinson M, Sweeny TE, Barouch-Bentov R, *et al.* 20-Gene Set Predictive of Progression to Severe Dengue. *Cell Reports* 2019; 26:1104-1111.
29. Villamor E, Villar LA, Lozano A, Herrera VM and Herrán OF. Vitamin D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Epidemiology and Infection.* Cambridge University Press. 2017; 145(14):2961-70.
30. Villamor E, Villar LA, Lozano-Parra A, Herrera VM. Serum fatty acids and progression from dengue fever to haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Brit J Nutr.* 2018; 120(8):787-96.
31. Butthep P, Chunchakan S, Tangnaratchakit K, Yoksan S,

- Pattanapanyasat K, Chuansumrit A. Elevated Thrombomodulin in the Febrile Stage Related to Patients at Risk for Dengue Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(10):894-897
32. Tissera H, Rathore APS, Leong WY, Pike BL, Warkentien TE, Farouk FS, et al. Chymase Level Is a Predictive Biomarker of Dengue Hemorrhagic Fever in Pediatric and Adult Patients. *J Infect Dis*. 2017; 9(1):1112-1121
33. Sirikutt P, Kalayanarooj S. Serum lactate and lactate dehydrogenase as parameters for the prediction of dengue severity. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(6):220-31.
34. Delia BB, Flobbe K, Xuan C, Phuong T, Day NPJ, Phuong PT, et al. Pathophysiologic and Prognostic Role of Cytokines in Dengue Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis*. 1998; 177(3):778-782.
35. Gleicy MH, Nobre FF, Brasil P. Characterization of clinical patterns of dengue patients using an unsupervised machine learning approach. *BMC Infect Dis* [internet]. 2019 [cited 20 October 2019]. 2019: 649. Available in: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4282-y>
36. Park S, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj S, Macareo L, Green S, Friedman JF, et al. Use of structural equation models to predict dengue illness phenotype. *PLoS Negl Trop Dis* [internet]. 2018 [cited 21 October 2019]. 2018: 12(10): E0006799. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006799>
37. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; 366:1423–32.
38. Lovera D, de Cuellar CM, Araya S, Amarilla S, Gonzalez N, Carlos A, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *PIDJ*. 2016;35(12):1294-99.
39. Ullah R, Khan RN, Ghafar T, Naz S. Frequency of Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome in Dengue Fever. *JSMC*. 2018; 8(1):30-33
40. Alejandria M. Dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children. *BMJ Clin Evid* [internet]. 2015 [cited 28 August 2019]. 2015: 0917. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392842/>