

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K. and Lichtman, A. H. 2005. Cytokine, 5th Ed, update, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders: 243-53, 281
- Ayala A, Munoz MF, Arguelles S; Lipid Peroxidation. *Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* volume 2014 (2014), 31 pages.
- Bae YS, Lee JH, Choi SH, Kim S, Almazan F, Witztum JL, Miller Y. *Macrophages Generate Reactive Oxygen Species in Response to Minimally Oxidized Low-Density Lipoprotein*. *Cellular Biol* 2009 Jan; 104: 210-218.
- Baratawidjaja, K.G. 2006. *Imunologi Dasar*, Edisi 7, Jakarta: Balai Penerbit FKUI: 119-122, 124-6
- Cederbaum AI. *Molecular Mechanisms of The Microsomal Mixed Function Oxidases And Biological And Pathological Implications*. *Redox Biol*. 2015 Apr; 4: 60-73.
- Chandra, J., Samali, A., Orrenius, S., *Triggering and Modulation of Apoptosis by Oxidative Stress*. *Free Rad. Med. Biol*. 2000, 29, 323–333.
- Cherupanakkal C, dkk. Lipid Peroxidation, DNA Damage, and Apoptosis in Dengue Fever. © 2018 International Union of Biochemistry and Molecular Biology Volume 9999, Number 9999, , Pages 1–11 DOI 10.1002/(ISSN)1521-6551.
- Chole RH, Patil RN, Basak A, Palandurkar K, Bhowate R. Estimation of serum malondialdehyde in oral cancer and precancer and its association with healthy individuals, gender, alcohol, and tobacco abuse. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(4):487-491. doi:10.4103/0973-1482.77106
- Conklin KA. *Chemotherapy-Associated Oxidative Stress: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness*. *Interative Cancer Therapies* 3(4); 2004 pp. 294-300.
- Ditjen P2M & PLP Depkes RI. 1992. Petunjuk teknik penemuan, pertolongan dan pelaporan pasien penyakit demam berdarah dengue. Depkes RI: Jakarta. 1-32.
- Djoharman, S., Samsi, T.K. 1992. Demam berdarah dengue berat dengan konfirmasi virologik. *Cermin dunia kedokteran*. Edisi khusus. 81:40-3.
- Droge W: *Free Radicals in The Physiological Control of Cell Function*. *Physiol Rev* 2002 Jan; 82 (1): 47-95.

- Fariya, A.K., Dias, B.F. *Study of Oxidative Stress Biomarkers in Obese Children*. International Journal of Research in Medical Sciences. VOL. 6, NO.10, pp 3335-3339, October 2018.
- Ganda, I.J., Bombang, H. 2005. Morbiditas dan Mortalitas Sindrom Syok Dengue di Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Januari 1998-Desember 2005. *Jurnal Medika Nusantara*. 26: 244-250.
- Goto S, Naito H, Kaneko T. *Hormetic Effects of Regular Exercise in Aging: Correlation with oxidative Stress*. Applied Physiology, Nutrition, and metabolism, 2007, 32(5): 948-953.
- Hadinegoro, S.R.H., Soegianto, S., Wuryadi, S., Dkk. 1998. Tata laksana Demam dengue/demam berdarah dengue pada anak. Disampaikan pada pelatihan bagi pelatih dokter spesialis anak dan dokter spesialis penyakit dalam dalam tatalaksana kasus DBD. Jakarta. 24-26.
- Hartoyo E, Thalib I, Cynthia MPS, Windy YB, Eko S. *A Different Approach to Assess Oxidative Stress in Dengue Hemorrhagic Fever Patients Through the Calculation of Oxidative Stress Index*. THE JOURNAL OF TROPICAL LIFE SCIENCE. VOL. 7, NO. 3, pp. 237 – 242, September 2017.
- Husain N, Kumar A. *Reactive Oxygen Species and Natural Antioxidants: A Review*. Advances in Bioresearch 2012 Dec; 3(4): 164-175.
- Khare M, Mohanty C, Das BK, Jyoti A, Mukhopadhyay B, Mishra SP. Free Radicals and Antioxidant Status in Protein Energy Malnutrition. *Int J Pediatr*. 2014;2014:1-6. doi:10.1155/2014/254396
- Kowalska K, Milnerowicz H. *The Influence of Age and Gender on the Pro/Antioxidant Status in Young Healthy People*. Annals of Clinical and Laboratory Science, vol.46, no.5, 2016.
- Laksono I.S., 2007. *Tata Laksana Infeksi Dengue pada Anak*. Pelatihan dan Simposium Nasional DBD, Yogyakarta.
- Lobo V, Patil A, Phatak A. *Free Radicals, antioxidants and Functional Foods: impact on Human Health*. Pharmacogn Rev. 2010 jul-Dec; 4(8): 118-126.
- Masutani H, Kaimul AM, Nakamura H. *Thioredoxin and Thioredoxin-binding Protein-2 in Cancer and Metabolic Syndrome*. Free Radical Biology and Medicine, 2007; 43; 861-868.

- Mathew, A., Kurane, I., Green, S., 1998. Predominance of HLA-Restricted Cytotoxic T-Lymphocyte Responses to Serotype-Cross-Reactive Epitopes on Nonstructural Proteins following Natural Secondary Dengue Virus Infection. *Journal of Virology*. 72(5):3999-4004.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20(7):1126-1167. doi:10.1089/ars.2012.5149
- Murphy MP. *How Mitochondria Produce reactive Oxygen Species*. *Biochem J*. 2009 Jan 1; 417 (Pt 1): 1-13.
- Nguyen, T.H., Lei, H.Y., Nguyen, T.L., Lin, Y.S., Huang, K.J., Lien, L.B., Lin, C. F., Yeh, T. M., Ha, D.Q., Vu, T.Q.H., Chen, L.C., Huang, J.H., My, L.T., Liu, C. C., B., Halstead, S.B. 2004. Dengue Hemorrhagic Fever In Infants: A Study of Clinical and Cytokine Profile. *The Journal of Infection Disease*, (Online). <http://www.JID.com/>. Diakses 15 Januari 2007.
- Pepe H. *The Effects of Gender and Exercise on Malondialdehyde, Nitrit Oxide and Total Glutathione Levels in Rat Liver*. *African journal of pharmacy and pharmacology*. 2011. doi:10.5897/ AJPP11.161
- Phakhounthong K, Chaovalit P, Jittamala P, et al. Predicting the severity of dengue fever in children on admission based on clinical features and laboratory indicators: Application of classification tree analysis. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1-9. doi:10.1186/s12887-018-1078-y
- Pham-Huy LA, Hua He, Pham-Huy C. *Free Radicals, antioxidants in Disease and Health*. *Int J Biomed sci*. 2008 Jun; 4(2): 89-96.
- Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: Is the World Health Organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(2):172-179. doi:10.4269/ajtmh.2004.70.172
- Poli, G.; Biasi, F.; Chiarpotto, E. *Oxidative stress and cell signaling*. *Curr. Med. Chem*. 2004, 11,1163–1182.
- Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Risk factors for shock in children with dengue fever. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(11):661-664. doi:10.4103/0972-5229.169340
- Pusponegoro, H.D., dkk. 2004. Demam Berdarah Dengue dalam Standar Pelayanan Medis Kesehatan Anak. Edisi 1. Jakarta: Badan penerbit IDAI: 99

- Schmitt GC, Arbo MD, Lorensi AL, et al. Gender differences in biochemical markers and oxidative stress of rats after 28 days oral exposure to a mixture used for weight loss containing p-synephrine, ephedrine, salicin, and caffeine. *Brazilian J Pharm Sci.* 2016;52(1):59-68. doi:10.1590/S1984-82502016000100007
- Setiati, T.E. 2004. *Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskuler sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada demam berdarah dengue.* Disertasi. Universitas Diponegoro.
- Shepherd, S. Dengue fever. *J eMedicine* 2003; 3: 1-21. (Online). <http://eMedicine.com/MENtopic528.htm> . Diakses 3 Maret, 2008.
- Soedarmo, S.S.P. 2005. *Demam Berdarah (dengue) pada anak.* Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Soegijanto, S. 2006. *Demam Berdarah Dengue.* Edisi 2. Airlangga University Press: Surabaya. Soegiyanto, S. 2004. *Aspek Imunologi Penyakit Demam Berdarah Dengue : Tinjauan dan Temuan Baru di Era 2003.* Airlangga Universitas Press : Surabaya . 11-25.
- Soundravally R, Bobby Z, Hoti SL, dkk. Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around defervescence. *International Journal of Infectious Diseases* 18 (2014) 68–72.
- Soundravally R, Hoti SL, Patil SA, et al. Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around defervescence. *Int J Infect Dis.* 2014;18(1):68-72. doi:10.1016/j.ijid.2013.09.022
- Soundravally R, Sankar P , Bobby Z, Hoti SL. Oxidative stress in severe dengue viral infection: Association of thrombocytopenia with lipid peroxidation. *Platelets,* September 2008; 19(6): 447–454.
- Sumarmo, S. 2008. *Buku Ajar Infeksi dan Penyakit Tropis.* Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta
- Sutaryo. 2004. *Dengue.* Yogyakarta: Medika Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada: 1-242.
- Trang NTH, Long NP, Hue TTM, et al. Association between nutritional status and dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):1-11. doi:10.1186/s12879-016-1498-y
- Valko M, Moncol J, Leibfritz D. *Free radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease.* The International journal of Biochemistry and Cell Biology, 2007; 39: 44-84.

- WHO. 1999. Demam berdarah Dengue. Edisi ke-2. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC: 1-129
- World Health Organization. 1997. Dengue Haemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva.
- World Health Organization. 2009. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New Edition. Geneva.
- Yoshikawa T, Naito Y: *What is Oxidative Stress ?*. JMAJ 45(7): 271–276, 2002.
- Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, 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):1-22. doi:10.1371/journal.pntd.0006263

Lampiran 1

Naskah penjelasan untuk mendapatkan persetujuan dari subjek penelitian (Informasi untuk subyek)

PERANAN RADIKAL BEBAS (MALONDIALDEHID) SEBAGAI BIOMARKER RENJATAN PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

Bapak/Ibu yang terhormat, saya dr. Ira Megasari dari Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Wahidin Sudirohusodo bermaksud mengadakan penelitian untuk menilai peranan radikal bebas (malondialdehid) sebagai biomarker renjatan pada demam berdarah dengue anak.

Sampai saat ini masih sering dijumpai pasien DBD yang semula tidak tampak berat namun mendadak renjatan hingga meninggal dan sebaliknya ada juga yang tampak berat tetapi ternyata mengalami perbaikan dan sembuh. Manifestasi klinis yang berbeda ini sering mempersulit dalam diagnosis maupun terapinya, sehingga pada akhirnya akan mempengaruhi *outcome* (luaran) pasien DBD. Walaupun telah banyak kemajuan dalam pengelolaan DBD, namun angka kesakitan dan kematian masih tetap tinggi yang disebabkan renjatan dan perdarahan terutama pada demam berdarah dengue renjatan. Semakin berat derajat DBD seorang pasien maka pelepasan TNF- α dan IFN- γ akan semakin banyak yang berakibat produksi radikal bebas makin tinggi. Radikal bebas bereaksi dengan lemak pada membran sel menghasilkan malondialdehid. Adanya kadar malondialdehid yang tinggi menunjukkan bahwa pada pasien DBD memiliki gangguan status antioksidan dalam plasma sehingga dapat dijadikan penanda luaran penting pada perkembangan penyakit. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan agar dapat dilakukan intervensi klinis lebih intensif untuk mencegah terjadinya renjatan pada pasien DBD, misalnya dengan pemberian antioksidan.

Kami menjamin bahwa penelitian ini tidak menimbulkan efek samping terhadap penyakit yang diderita anak/kemenakan bapak/ibu, bahkan diharapkan hasil penelitian ini akan bermanfaat untuk penanganan penderita demam berdarah dengue dan juga membantu petugas medis dalam rangka upaya menurunkan angka kematian akibat renjatan. Bila ibu/bapak setuju untuk berpartisipasi diharapkan ibu/bapak dapat memberikan persetujuan secara tertulis.

Kami akan menanyakan dan mencatat identitas anak/kemenakan ibu/bapak (nama, alamat, tanggal lahir, jenis kelamin), dikirim dari instansi/ rumah sakit mana, riwayat infeksi, gelisah, BAB dan BAK, dan pengobatan sebelum dikirim/dirujuk. Selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan meliputi pengukuran berat badan dan tinggi badan, pemeriksaan tekanan darah, nadi, pernapasan dan suhu badan. Pemeriksaan fisik secara keseluruhan akan dilakukan. Kami akan melakukan pengambilan sampel darah sebanyak **3 ml** untuk diperiksa kadar malondialdehid darah. Pengambilan darah akan dilakukan oleh petugas laboratorium yang sudah terlatih dan berpengalaman dengan menggunakan jarum suntik sekali pakai (masing-masing satu jarum untuk satu penderita). Pemeriksaan ini dilakukan tanpa dipungut biaya.

Keikutsertaan anak/kemenakan ibu/bapak dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, karena itu ibu/bapak bisa menolak ikut atau berhenti ikut dalam penelitian ini tanpa takut akan kehilangan hak untuk mendapat pelayanan kesehatan yang dibutuhkan oleh anak/kemenakan ibu/bapak.

Semua data dari penelitian ini akan dicatat dan dipublikasikan tanpa membuka data pribadi anak/kemenakan ibu/bapak. Data pada penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan dalam file manual maupun elektronik, diaudit dan diproses serta dipresentasikan pada:

- Forum ilmiah Program Pasca Sarjana (S2) Universitas Hasanuddin
- Publikasi pada jurnal Ilmiah dalam Negeri

Setelah membaca dan mengerti atas penjelasan yang kami berikan mengenai pentingnya malondialdehid sebagai biomarker renjatan pada demam berdarah dengue, kami harapkan untuk menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya saya mengucapkan banyak terima kasih.

Tanda tangan/identitas peneliti:

Nama : dr. Ira Megasari
Alamat : Jl. Goa Ria Perum Bukit Khatulistiwa 2 Blok E No.4 Makassar
Telepon : 082187805411

Wassalam

Peneliti,

dr. Ira Megasari

Lampiran 2

FORMULIR PERSETUJUAN ORANG TUA MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH MENDAPAT PENJELASAN

Maka saya yang bertanda tangan di bawah ini, orang tua/ wali :

Nama :

Pekerjaan :

Alamat :

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan oleh dr. Ira Megasari tentang penelitian yang akan dilakukannya, bersama ini secara sukarela mengizinkan anak saya :

Nama :

Jenis kelamin : Laki-laki/Perempuan

untuk diikutkan dalam penelitian ini.

Saya tahu bahwa saya mempunyai hak untuk menanyakan pada dr. Ira megasari apabila masih ada hal-hal yang belum jelas. Saya juga tahu bahwa saya tidak perlu merasa terpaksa mengikutkan anak saya dalam penelitian ini karena penolakan saya tidak akan mempengaruhi hak saya dan keluarga untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.

Saya juga mengerti bahwa saya tidak perlu membayar semua biaya pemeriksaan yang ada hubungannya dengan penelitian ini, dan semua biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akan dibiayai oleh peneliti, jika terjadi perselisihan/beda pendapat akan diselesaikan secara musyawarah (kekeluargaan).

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Makassar,.....

NO.	NAMA	TANDA TANGAN
1.	ORANG TUA/WALI
2.	SAKSI I
3.	SAKSI II

Penanggung Jawab Penelitian :

Nama : dr. Ira Megasari
Alamat : Jl. Goa Ria Perum Bukit
Khatulistiwa 2 Blok E No.4 Makassar
Telepon: 082187805411

Penanggung Jawab Medis :

Nama : Prof. Dr. Husein Albar, SpA(K)
Alamat : BTP Blok I/ 95-96
Telepon : 0816251829