

POLA JUMLAH TROMBOSIT PENDERITA DEWASA TERINFEKSI VIRUS DENGUE DI RSUD DR.SOETOMO SURABAYA

Lelyana Sih Afgriyuspita¹, Hartono Kahar², I Ketut Sudiana³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

²Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit Dr.Soetomo Surabaya

³Departemen Patologi Anatomi Universitas Airlangga

Email: lelyanasa@gmail.com

ABSTRACT

The trend of dengue viral infection in several countries including Indonesia has changed from children to older age groups. Thrombocytopenia is a common laboratory parameter used to diagnose dengue virus infection that has the possibility to change day by day. This research was expected to improve understanding thrombocyte pattern in adult patients. This was an analytic observational study with a retrospective design using medical records data of Dr. Soetomo general hospital Surabaya during 2017-2018. The sample used was adult patients in the age range of 18-55 years old with Dengue Fever (DF) or Dengue Haemorrhagic Fever (DHF). The sampling technique was total sampling and obtained 62 samples. The data regarding patients' characteristic, thrombocyte count, diagnosis, and days of illness were analyzed using an independent t-test and Mann-Whitney. The pattern of average thrombocyte count decreased on the 3rd day till the 6th day. Entering the 7th day, it increased but did not reach the normal value. There were significant differences in the average of thrombocyte count between DF and DHF patients during the 4th day ($p=0.003$), 5th day ($p=0.006$) and the 6th day ($p=0.014$). Further research with a larger sample amount and complete daily thrombocyte count are needed to validate our findings.

Keywords : DF,DHF, thrombocyte,adult

ABSTRAK

Tren infeksi virus dengue di beberapa negara termasuk Indonesia telah mengalami pergeseran dari anak-anak ke kelompok usia yang lebih tua. Trombositopenia merupakan parameter laboratorium yang sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi virus dengue yang dapat berubah dari hari ke hari. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan gambaran mengenai pola trombosit pada penderita dewasa yang terinfeksi virus dengue untuk meningkatkan pemahaman dan kewaspadaan terhadap kondisi penderita. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain retrospektif menggunakan data rekam medis RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2017-2018. Sampel penelitian adalah penderita dewasa pada rentang usia 18-55 tahun yang terdiagnosis *Dengue Fever* (DF)

atau *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF). Teknik sampling berupa *total sampling* dan didapatkan jumlah sampel sebanyak 62. Data berubah karakteristik pasien, jumlah trombosit, diagnosis dan hari sakit dianalisis dengan uji *independent t-test* dan *Mann-Whitney*. Hasil penelitian didapatkan rerata jumlah trombosit menurun pada hari sakit ke-3 hingga hari sakit ke-6. Memasuki hari ke-7 terjadi kenaikan jumlah namun belum mencapai batas normal. Terdapat perbedaan yang bermakna rerata trombosit penderita DF dan DHF pada saat hari sakit ke-4 ($p = 0,003$), hari ke-5 ($p = 0,006$) dan hari sakit ke-6 ($p = 0,014$). Penelitian selanjutnya dengan sampel yang lebih besar dan data perhitungan trombosit harian yang lengkap diperlukan untuk memvalidasi penelitian ini.

Kata Kunci : DF, DHF, dewasa, trombosit

PENDAHULUAN

Infeksi virus dengue merupakan salah satu infeksi virus arboviral yang paling menular dengan konsekuensi beban kesehatan masyarakat yang besar di Asia Tenggara, Pasifik Barat, Amerika Selatan dan Tengah (WHO SEARO, 2011). Tren infeksi dengue di wilayah Asia Tenggara pada tahun 2014 hingga 2017 mengalami kenaikan dengan jumlah kasus pada tahun 2017 mencapai lebih dari 400.000 dan *Incidence Rate* (IR) sebesar 25 untuk setiap 100.000 penduduk (WHO, 2017). *Case Fatality Rate* (CFR) kasus dengue di Indonesia sebesar 0,79% dengan jumlah kasus meninggal sebesar 1.585 (Kemenkes RI, 2017). Virus dengue tergolong ke dalam famili virus Flaviviridae yang dapat ditularkan melalui vector nyamuk *Aedes aegypti* (Jawetz, 2016). Salah satu subpopulasi yang paling banyak terjangkit adalah anak-anak. Di sisi lain menurut WHO (2017) orang dewasa

memiliki manifestasi klinis yang lebih parah akibat infeksi virus dengue seperti sakit kepala, nyeri sendi dan tulang.

Depresi, insomnia dan kelelahan pasca infeksi juga memungkinkan menjadi penyebab lamanya proses penyembuhan. Selain itu selama fase pemulihan pada penderita dewasa sering ditemukan adanya sinus bradikardia dan aritmia.

Meskipun presentase DHF lebih besar pada anak-anak, namun di beberapa negara justru ditemukan sebagian besar kematian akibat infeksi virus dengue terjadi pada orang dewasa. Hal ini dapat terjadi dengan dukungan fakta bahwa pada sebagian besar penderita dewasa dengan infeksi virus dengue mengalami keterlambatan diagnosis dan pemberian transfusi darah saat terjadi DHF/syok.

Mereka justru dilaporkan masih sanggup untuk bekerja hingga terdapat temuan syok karena seringnya demam tidak

terdeteksi saat awal infeksi terjadi (WHO,2017). Pada tahap awal penyakit infeksi dengue dapat muncul sebagai *undifferentiated flu like fever* dengan gejala yang mirip dengan penyakit lain seperti influenza,campak, chikungunya dan malaria (Muller *et al.*, 2017). Hal tersebut memperkuat alasan sebelumnya yang menemukan banyaknya keterlambatan diagnosis pada penderita dewasa. Usia yang lebih tua sebelumnya juga telah dilaporkan merupakan faktor risiko mortalitas pada pasien DF atau DHF sebagai ko-morbiditas yang terkait dengan penuaan dan penurunan imunitas yang menimbulkan risiko substansial kematian pada lansia (Rongrungruang *et al.*, 2001).

Salah satu pemeriksaan penunjang yang sering digunakan dalam penegakan diagnosis DF atau DHF adalah trombosit. Jumlah trombosit pada pasien DF selama fase akut biasanya masih normal. Penurunan trombosit ringan (100.000 hingga 150.000/ μ L) sering terjadi pada pasien DF tetapi jarang mencapai $<50.000/ \mu$ L. Jumlah tersebut berangsur-angsur kembali normal ketika fase kritis telah terlewati, yakni sekitar hari ke-7 atau ke-10 (WHO, 2009). Jumlah trombosit pada pasien DHF biasanya juga masih dalam rentang normal ketika fase demam terjadi.

Penurunan mendadak jumlah trombosit hingga $< 100.000/\mu$ L pada akhir fase demam, yakni sekitar sakit ke-3 atau ke-4 merupakan salah satu kriteria laboratoris yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis DHF. Peningkatan hematokrit secara tiba-tiba dapat ditemukan bersamaan atau segera setelah penurunan trombosit terjadi. Hemokonsentrasi atau peningkatan hematokrit sebesar 20% dari baseline merupakan salah satu bukti objektif adanya kebocoran plasma pada pasien DHF. Hal inilah yang menjadi dasar perbedaan diagnosis antara DF dan DHF (WHO SEARO, 2011).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola jumlah trombosit pada penderita dewasa terinfeksi virus dengue agar dapat meningkatkan pemahaman dan tingkat kewaspadaan terhadap kondisi penderita.

METODE PENELITIAN

Penelitian analitik observasional dengan desain retrospektif yaitu menganalisis data yang diperoleh dari rekam medik pusat RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada rentang Januari 2017 hingga Desember 2018. Populasi penelitian adalah penderita dewasa pada rentang usia 18-55 tahun yang terdiagnosis DF atau DHF yang

dirawat di ruangan penyakit jangkitan/tularan tropik RSUD Dr.Soetomo Surabaya. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* dengan besar sampel sesuai kriteria inklusi didapatkan sebesar 62 yang terdiri dari 22 penderita DF dan 40 penderita DHF.

Pasien yang memiliki komorbid atau penyakit lain yang mungkin berpengaruh terhadap perhitungan jumlah trombosit tidak termasuk dalam sampel penelitian. Sampel darah pasien DF dan DHF yang digunakan adalah saat hari sakit ke-3 hingga hari sakit ke-10. Sampel tersebut kemudian dianalisis dengan Sysmex XN-1000 Hematology Analyzer. Data-data berupa jumlah trombosit, hari sakit, usia, jenis kelamin dan diagnosis yang didapat kemudian dianalisis menggunakan program SPSS 17 dan *Microsoft Excell 2017* dan ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi, grafik, perbedaan, dan uji *independent t-test* untuk melihat perbedaan jumlah trombosit. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan 122 penderita yang

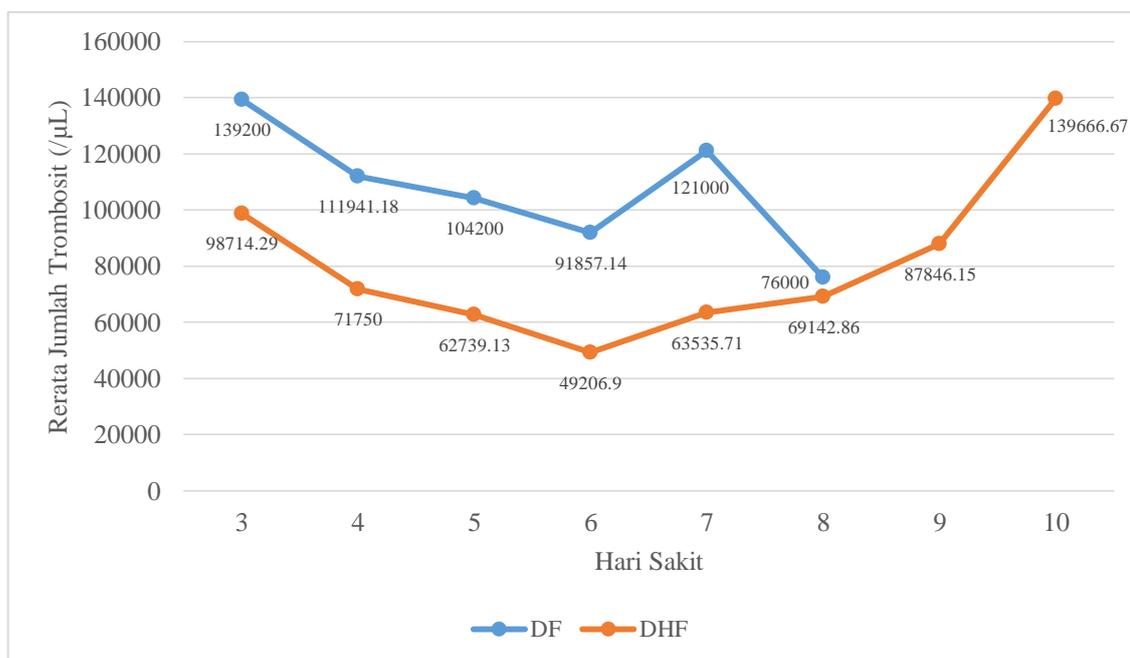
terinfeksi virus dengue namun hanya 62 penderita yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Hal tersebut dikarenakan adanya penyakit lain yang dijumpai menyertai infeksi virus dengue seperti demam tifoid, miokarditis, infeksi saluran kemih, varicella, hepatitis, leukemia ataupun sedang hamil. Pada Tabel 1 dapat diketahui bahwa penderita laki-laki lebih mendominasi, yakni sebesar 32 (51,61%). Mayoritas penderita, yakni 47(75,81%) berada pada rentang usia 18-35 tahun. Diagnosis DHF lebih banyak didapatkan daripada DF yakni sebesar 40(64,52%).

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian Pola Jumlah Trombosit

Variabel	n (62)	%
Jenis Kelamin		
Perempuan	30	48,39
Laki-laki	32	51,61
Umur (tahun)		
18-35 tahun	47	75,81
36-55 tahun	15	24,19
Diagnosis penyakit		
DF	22	38,48
DHF	40	64,52
Total	62	100

Rerata trombosit penderita DF berdasarkan Gambar 1 menurun mulai hari sakit ke-3, yaitu 139200/ μ L. Jumlah tersebut berangsur-angsur menurun hingga hari sakit ke-6 (91857,14/ μ L) dan meningkat saat hari sakit ke-7. Trombositopenia juga terjadi penderita DHF menurun mulai hari sakit ke-3(98714,29/ μ L) dan terus berangsur-angsur menurun hingga mencapai level

terendah pada saat hari sakit ke-6(49206,9/ μ L). Memasuki hari sakit ke-7 hingga ke-9 terjadi peningkatan trombosit dengan rerata berturut-turut 63535,71/ μ L, 69142,86/ μ L dan 87846,15/ μ L namun belum mencapai level normal hingga hari sakit ke-10(139666,67/ μ L).



Gambar 1 Grafik pola trombosit penderita DF dan DHF

Tabel 2 Uji perbedaan rerata jumlah trombosit penderita DF dan DHF berdasarkan hari sakit.

Hari Sakit	DF			DHF			P
	n	Rerata	SB	n	Rerata	SB	
3	5	139200,00	27252,523	7	98714,29	59379,329	0,190
4	17	111941,18	29969,715	20	71750,00	43826,062	0,003
5	15	104200,00	39902,023	23	62739,13	43969,222	0,006
6	7	91857,14	51405,021	29	49206,90	36095,488	0,014
7	4	121000,00	69938,068	28	63535,71	53426,642	0,138*
8	1	76000,00		21	69142,86	32712,820	
9				13	87846,15	43104,227	
10				9	139666,67	74742,893	

*uji

Mann-Whitney

Analisis Perbedaan Jumlah Trombosit

Secara keseluruhan penurunan jumlah trombosit penderita DHF lebih besar daripada penderita DF. Hasil analisis uji *independent t-test* berdasarkan Tabel 2 menunjukkan perbedaan yang bermakna antara rerata trombosit penderita DF dan DHF pada hari sakit ke-4,5,6 ($p=0,003$; $p=0,006$; $p=0,014$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menyertakan 62 sampel yang terdiri dari penderita laki-laki 32(51,61%) dan penderita perempuan 30(48,39%), namun tidak didapatkan perbedaan jumlah yang bermakna antara keduanya. Hal ini juga dijelaskan sebelumnya oleh Yew *et al.*, (2009) yang tidak menemukan adanya histori

mobilitas penderita sebagai faktor yang berkontribusi terhadap tingginya proporsi laki-laki yang terinfeksi virus dengue daripada perempuan. Insiden infeksi virus dengue yang tinggi pada jenis kelamin laki-laki tersebut kemungkinan disebabkan oleh besarnya paparan *Aedes aegypti*. Hal ini juga didukung oleh adanya budaya Asia yang menunjukkan bahwa pria menghabiskan lebih banyak waktu di luar rumah daripada wanita (Muhammad *et al.*, 2014 ; Eong OE, 2001). Tingginya proporsi penderita dengue dewasa laki-laki daripada perempuan juga ditemukan oleh Joshi A *et al.*, (2018) . Sedangkan Sari, Kahar, & Puspitasari (2017) menemukan bahwa anak-anak dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak terinfeksi dengue dan lebih berisiko

mengalami manifestasi klinik yang lebih berat dibanding laki-laki. Hal ini berdasarkan dugaan bahwa permeabilitas dinding kapiler pada wanita cenderung lebih tinggi (Yakub R *et al.*, 2014 ; Payyappilly *et al.*, 2017). Mayoritas penderita DF dan DHF berada pada rentang usia 18-35 tahun. Penderita pada rentang usia tersebut kemungkinan mendapat infeksi virus dengue di tempat kerja, sekolah atau saat bepergian ke suatu wilayah tertentu.

Penurunan jumlah trombosit pada penderita DF dan DHF sudah terjadi saat hari sakit ke-3 dengan rerata <math><150.000 /\mu\text{L}</math>. Penurunan lebih besar terjadi pada penderita DHF (<math><100.000/\mu\text{L}</math>) meskipun berdasarkan uji *independent t-test* tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan penderita DF ($p=0,190$). Trombositopenia yang biasa terjadi pada saat hari ke-3 hingga hari ke-8 onset sakit dapat disebabkan oleh karena peningkatan konsumsi platelet akibat *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), kerusakan trombosit karena peningkatan apoptosis, lisis oleh sistem komplemen dan adanya keterlibatan antibodi platelet (Hottz, 2013).

Selama fase awal infeksi virus dengue, sumsum tulang menunjukkan

hiposelularitas dan penurunan maturasi megakariosit karena virus dengue dapat bereplikasi di sumsum tulang dan menghambat proliferasi sel progenitor hematopoietik sehingga serajat supresi sumsum tulang ini berkorelasi dengan manifestasi klinis penderita (Srichaikul, 2013; Azaredo, 2015).

Rata-rata trombosit penderita DF masih >math>100.000 /\mu\text{L}</math> sedangkan pada penderita DHF bertahan <math><100.000 /\mu\text{L}</math> dan mencapai level terendah pada hari sakit ke-6 (<math><50.000 /\mu\text{L}</math>). Peningkatan jumlah trombosit pada penderita DF maupun DHF mulai terjadi saat hari sakit ke-7 namun belum kembali mencapai rentang normal. Adanya penurunan kembali trombosit pada hari ke-8 dikarenakan jumlah sampel yang didapatkan hanya sebesar 1. Berdasarkan hal tersebut diketahui bahwa level terendah jumlah trombosit pada penderita dewasa relative muncul lebih terlambat dibandingkan pada anak-anak yang ditemukan lebih awal yakni pada hari sakit ke-5 (Sari et al., 2017). Penurunan suhu tubuh pada fase kritis dapat disertai peningkatan permeabilitas kapiler dan peningkatan kadar hematocrit. Leukopenia dan trombositopenia progresif biasanya mendahului kebocoran plasma yang biasanya berlangsung selama 24-48 jam

sehingga pemantauan intensif terhadap penderita perlu dilakukan (WHO, 2009).

Hasil analisis uji *independent t-test* didapatkan perbedaan bermakna antara rerata jumlah trombosit pada penderita DF dan DHF pada saat hari sakit ke-4,5 dan 6. Temuan ini berbeda dengan penderita anak-anak yang didapatkan pada hari sakit ke-3 hingga ke-6 (Sari *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Pola rerata jumlah trombosit pada penderita dewasa dengan DF dan DHF didapatkan mengalami penurunan pada hari sakit ke-3 hingga hari sakit ke-6 kemudian mulai meningkat saat hari sakit ke-7 namun belum mencapai rentang normal. Terdapat perbedaan rerata trombosit yang bermakna antara penderita DF dan DHF pada saat hari sakit ke-4 ($p = 0,003$), ke-5 ($p = 0,006$) dan ke-6 ($p = 0,014$).

SARAN

Penelitian selanjutnya dengan jumlah sampel yang lebih besar dan pemeriksaan darah lengkap yang rutin dilakukan setiap hari diperlukan untuk mendapatkan jumlah sampel yang lebih konsisten dan hasil yang lebih akurat.

REFERENSI

- Azaredo, LA., Monteiro, RQ., Pinto, LMO. (2015). Trombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the imbalance between coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Hindawi Publishing Corporation*, 101155/313842.
- Kementerian Kesehatan RI.(2017). *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia*, Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, p. 137.
- Eong OE.(2001). Changing pattern of dengue transmission in Singapore. *Dengue Bulletin*, 25:40–44. Diperoleh dari http://apps.searo.who.int/PDOS_DCS/B0223.pdf as accessed on 12/11/ 2016
- Gajera, V. V, Sahu, S., & Dhar, R. (2016). *Original Article Study of Haematological Profile of Dengue Fever and its Clinical Implication*. 8–13
- Hottz, E., Neal, DT., Guy, AZ., Andrew, SW., Fernando, AB. (2011). Platelets in dengue infection. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms Drug*, vol 8, pp.1-2
- Jawetz, E., Melnick, JL., & Adelberg, EA. (2016) *Jawetz, Melnick & Adelberg's*

- medical microbiology, 27 th ed.* New York London, McGraw-Hill Medical, p.552
- Joshi, AA., Gayathri, BR., and Muneer, F. (2018). Dynamics of differential count in dengue, 5(1), pp. 145–150.
- Muhammad, A., Masood, G., Aamir, W., Rasheed, A., Ejaz, A, Syed, S. (2014). Gender difference in patients with dengue fever admitted in a teaching hospital, Lahore, *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 8(1), pp. 12–15
- Muller, DA., Depelsenaire, ACI, Young, PR. (2017). Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection, *The Journal of Infectious Disease*, pp.91-92
- Payyappilly, RJ., Karunakaran, U., Adilat, D. (2017). Dimorphism in response of sexes to dengue infection modifying course and outcome of disease, 4(2), pp. 47–55.
- Rongrungruang, Y., Leelarasamee, A. (2001). Characteristics and out- comes of adult patients with symptomatic dengue virus infections, *J Infect Dis Antimicrob Agents*, vol 18, pp. 19–23.
- Sari, R. C., Kahar, H., & Puspitasari, D. (2017). Pola Jumlah Trombosit Pasien Infeksi Virus Dengue yang Dirawat di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. 19(1), 1–6.
- Srichaikul T. (2013). Hematologic Chages in Dengue Hemorrhagic Fever. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol 102, pp. 1042-1049
- WHO.(2009). *Dengue guidelines for Diagnosis Treatment, Prevention And Control*. France: WHO Library Cataloguing, pp.91-105
- WHO Media Centre. (2017). Dengue and Severe Dengue Fact Sheet, Diperoleh dari : April 16, 2018, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
- WHO SEARO. (2011). *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever*. Geneva : World Health Organization, pp.1-212.
- Yew YW et al. (2009) Seroepidemiology of dengue virus infection among adults in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 38:667–275