

RASIO TROMBOSIT LEUKOSIT SEBAGAI PREDIKTOR INFEKSI DENGUE

¹Putu Indah Budi Apsari, ²Sri Ratna Dewi, ³I Nyoman Supadma

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

²Departemen Pathologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

³Rumah Sakit Umum Famili Husada Gianyar, Bali

e-mail: putuindah51@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Secara klinis terkadang demam berdarah dengue sulit dibedakan dengan demam oleh karena sebab lain. Identifikasi hematologis dalam hal ini sangat penting untuk skrining awal kecurigaan kita pada penyebab demam. Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan rasio trombosit leukosit pada anak demam oleh karena infeksi dengue dibandingkan dengan nondengue. Metode. Penelitian retrospektif ini mengambil sampel anak usia 0-18 tahun di kabupaten Gianyar yang datang ke poliklinik anak dan UGD RSUD Famili Husada Gianyar. Hasil. 106 rekam medis pasien anak demam nondengue dan 58 rekam medis pasien demam dengue. Rerata rasio trombosit leukosit pada pasien dengue adalah 93,47 sedangkan pada nondengue adalah 76,50. Terdapat perbedaan yang signifikan pada rasio trombosit leukosit pada infeksi dengue dan nondengue ($p < 0,05$). Kesimpulan. Rasio trombosit leukosit dapat digunakan sebagai penanda infeksi dengue, dimana infeksi dengue memiliki rasio trombosit leukosit yang lebih tinggi dibandingkan dengan nondengue.

Kata kunci: Trombosit, Leukosit, Dengue

ABSTRACT

Background: Dengue fever is difficult to distinguish from fever by other causes. Hematological identification in this case is very important for the initial screening of our suspicion on the cause of fever. Purpose. This study aims to analyze the leukocyte trombosit ratio in children by dengue infection compared to nondengue. Method. This cross sectional analytic study recruited children aged 0-18 years who came to the paediatrics polyclinic and the emergency room of the Famili Husada Hospital, Gianyar. Results. Total 106 samples were collected from medical records of nondengue fever patients and 58 medical records of dengue fever patients. The mean trombosit leukocyte ratio in dengue patients was 93.47 while in nondengue it was 76.50. There was a significant difference in the leukocyte trombosit ratio between dengue compared with nondengue infections ($p < 0.05$). Conclusion. The leukocyte trombosit ratio can be used as a marker of dengue infection, while dengue infection has a higher leukocyte trombosit ratio compared to nondengue fever.

Keywords: trombosit, leukocytes, dengue

1. PENDAHULUAN

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya masih normal selama 3 hari pertama. Trombositopenia mulai tampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok.^{1,2} Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial, disebutkan terjadi karena adanya supresi sumsum tulang

serta akibat destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Mekanisme peningkatan destruksi ini belum diketahui dengan jelas.³ Ditemukannya kompleks imun pada permukaan trombosit yang mengeluarkan ADP (adenosin diposfat) diduga sebagai penyebab agregasi trombosit yang kemudian akan dimusnahkan oleh sistem retikuloendotelial khususnya limpa dan hati.⁴ Agregasi trombosit ini akan menyebabkan pengeluaran trombosit faktor III yang mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif. Pada suatu

studi yang dilakukan pada anak-anak dengan DBD di Thailand, ditemukan pada fase akut infeksi DBD baik dengan ataupun tanpa syok terjadi penurunan aktivitas agregasi trombosit, hal ini dimbangi dengan meningkatnya beta tromboglobulin (BTG) dan trombosit factor-4 (PF4) dalam plasma.⁵ Pada beberapa kasus, penurunan jumlah trombosit ini bisa terjadi hingga waktu yang cukup lama. Suatu laporan kasus di Malaysia melaporkan bahwa pemulihan jumlah trombosit pada seorang penderita DBD sampai mencapai hari ke-40.⁶ Setelah menyingkirkan kemungkinan dari penyebab lain terjadinya trombositopenia, diperkirakan hal ini terjadi karena infeksi virus Dengue yang menyerang berasal dari jenis virus yang mengalami mutasi atau kemungkinan lain diperkirakan penderita terinfeksi virus dengue yang baru saat berada dalam fase konvalesen.^{7,8}

Pada penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai lekositosis sedang. Lekopeni dapat dijumpai antara hari pertama dan ketiga dengan hitung jenis yang masih dalam batas normal.⁹ Jumlah granulosit menurun pada hari ketiga sampai ke-delapan. Pada syok berat, dapat dijumpai lekositosis dengan netropenia absolut. Hal lain yang menarik adalah ditemukannya cukup banyak (20-50%) limfosit bertransformasi atau atipik dalam sedimen apus darah tepi penderita DBD, terutama pada infeksi sekunder.¹⁰ Limfosit atipik ini merupakan sel berinti satu (mononuklear) dengan struktur kromatin inti halus dan agak padat, serta sitoplasma yang relatif lebar dan berwarna biru.¹¹ Oleh karenanya sel ini juga dikenal sebagai limfosit plasma biru. Limfosit plasma biru ini sudah dapat ditemukan sejak hari ketiga panas dan digunakan sebagai penunjang diagnostik.¹² Pada penelitian lain menunjukkan rasio trombosit dan limfosit memainkan peran penting pada proses inflamasi sekaligus sebagai prediktor faktor mortalitas oleh karena sepsis.^{7,10} Rasio trombosit leukosit juga dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas oleh karena sepsis. Penelitian ini mencoba menganalisis perbedaan rasio trombosit leukosit sebagai penanda infeksi dengue dibandingkan dengan infeksi oleh karena sebab lain.¹³

TINJAUAN PUSTAKA

Faktor Hematologis yang signifikan mengalami perubahan saat terjadi infeksi Dengue:

Trombositopenia

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya masih normal selama 3 hari pertama. Trombositopenia mulai tampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok. Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial, disebutkan terjadi karena adanya supresi sumsum tulang serta akibat destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit.¹³ Mekanisme peningkatan destruksi ini belum diketahui dengan jelas. Ditemukannya kompleks imun pada permukaan trombosit yang mengeluarkan ADP (adenosin difosfat) diduga sebagai penyebab agregasi trombosit yang kemudian akan dimusnahkan oleh sistem retikulo endothelial khususnya limpa dan hati. Agregasi

trombosit ini akan menyebabkan pengeluaran platelet faktor III yang mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif. Pada suatu studi yang dilakukan pada anak-anak dengan DBD di Thailand, ditemukan pada fase akut infeksi DBD baik dengan ataupun tanpa syok terjadi penurunan aktivitas agregasi trombosit, hal ini dimbangi dengan meningkatnya beta tromboglobulin (BTG) dan platelet factor-4(PF4) dalam plasma.¹ Pada beberapa kasus, penurunan jumlah trombosit ini bisa terjadi hingga waktu yang cukup lama. Suatu laporan kasus di Malaysia melaporkan bahwa pemulihan jumlah trombosit pada seorang penderita DBD sampai mencapai hari ke-40.⁵ Setelah menyingkirkan kemungkinan dari penyebab lain terjadinya trombositopenia, diperkirakan hal ini terjadi karena infeksi virus Dengue yang menyerang berasal dari jenis virus yang mengalami mutase atau kemungkinan lain diperkirakan penderita terinfeksi virus dengue yang baru saat berada dalam fase konvalesen.⁶ Terdapat beberapa pendapat mengenai indikasi dan dosis pemberian transfusi trombosit. Departemen Kesehatan merekomendasikan transfusi trombosit konsentrat pada penderita DBD diberikan hanya pada kasus dengan perdarahan massif dan jumlah trombosit <100.000. Perdarahan spontan dan masif termasuk perdarahan yang tampak ataupun yang tersembunyi dengan jumlah perdarahan sebanyak 4 –5cc/kg berat badan/jam. Indikasi transfusi pada DBD bila perdarahan yang volumenya melebihi 10% dari jumlah cairan tubuh aktif. Penderita dengan kadar trombosit <20.000 termasuk kedalam kelompok risiko tinggi terjadi perdarahan karenanya indikasi untuk diberikan transfuse trombosit, Sedangkan kelompok risiko sedang terjadi perdarahan (trombosit 20.000 – 40.000) indikasi diberikan trombosit bila terjadi perdarahan. Kelompok dengan risiko ringan perdarahan (trombosit 41.000 – 50.000) tidak diberikan transfusi trombosit.⁷

Jumlah leukosit dan hitung jenis

Pada penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai lekositosis sedang. Lekopeni dapat dijumpai antara hari pertama dan ketiga dengan hitung jenis yang masih dalam batas normal. Jumlah granulosit menurun pada hari ketiga sampai ke-delapan. Pada syok berat, dapat dijumpai lekositosis dengan netropenia absolut.⁸ Hal lain yang menarik adalah ditemukannya cukup banyak (20 – 50%) limfosit bertransformasi atau atipik dalam sedimen apus darah tepi penderita DBD, terutama pada infeksi sekunder. Limfosit atipik ini merupakan sel berinti satu (mononuklear) dengan struktur kromatin inti halus dan agak padat, serta sitoplasma yang relatif lebar dan berwarna biru tua.⁹ Oleh karenanya sel ini juga dikenal sebagai limfosit plasma biru. Limfosit plasma biru ini sudah dapat ditemukan sejak hari ketiga panas dan digunakan sebagai penunjang diagnostic.¹⁰

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini adalah retrospektif, yaitu membandingkan rasio trombosit leukosit pada pasien anak demam dengue dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu pasien anak demam nondengue yang didapatkan dari data sekunder yang berasal dari rekam medis. Penelitian ini

mengambil lokasi RSU Famili Usada Gianyar dalam kurun waktu April-Juni 2019. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dengan keterangan kelaikan etik No:1640/UN14.2.2.VII.14/LP/2019.

Populasi dan sampel penelitian

Populasi target adalah anak usia 0-18 tahun yang datang ke poliklinik anak dengan keluhan demam. Sampel penelitian dipilih dengan menggunakan total sampling, seluruh data rekam medis pasien anak dengan keluhan demam yang datang ke poliklinik anak dan UGD dalam kurun waktu 2018-2019 digunakan sebagai sampel penelitian dengan memenuhi kriteria inklusi: data rekam medis pasien anak usia 0-18 tahun yang datang dengan demam. Kriteria eksklusi: data rekam medis pasien anak usia 0-18 tahun yang datang dengan demam serta memiliki riwayat penyakit kronis dan kelainan darah. Besar sampel minimal yang digunakan adalah 100 orang.

Analisis statistik

Data yang dikumpulkan kemudian dimasukkan ke dalam program SPSS 16. Data karakteristik subjek penelitian akan dianalisis menggunakan distribusi frekuensi. Perbedaan rasio trombosit dianalisis menggunakan uji Man whitney-U karena berdistribusi tidak normal.

HASIL

Total 106 rekam medis pasien anak demam nondengue dan 58 rekam medis pasien demam dengue. Perbedaan usia yang signifikan terlihat dengan nilai $p < 0,00$, yaitu pasien dengue memiliki rerata umur yang lebih tua dibandingkan pasien nondengue. Hal ini dapat disebabkan oleh epidemiologi dengue yang cenderung menyerang anak dengan usia yang lebih tua.⁸ Jenis kelamin pada pasien dengue dibandingkan dengan nondengue tidak terdapat perbedaan yang signifikan, namun persentase pasien laki-laki pada kelompok dengue (65,5%) lebih banyak dibandingkan dengan nondengue (57,5%). Sebaliknya pasien perempuan pada kelompok dengue (34,5%) lebih kecil dibandingkan dengan nondengue (42,5%).

Tabel 1. Perbedaan Karakteristik Pasien Dengue dan NonDengue

Karakteristik	Dengue (n=58)	Non dengue (n=106)	P
Umur	11,36±6,14	5,67±4,85	0,00
Jenis kelamin			
Laki-laki	38(65,5%)	61(57,5%)	0,40
Perempuan	20(34,5%)	45(42,5%)	
Wbc	3,49±2,81	10,56±6,99	0,00
Hb	13,05±1,61	12,42±1,55	1,55
Hct	39,53±5,68	36,83±4,90	4,90
Trombosit	100±30,04	250 ±79,41	0,00
Rasio trombosit leukosit	93,47	76,50	0,02

PEMBAHASAN

Rerata sel darah putih (Wbc) lebih tinggi pada nondengue (10,56 cell/mm³) dibandingkan dengue (3,49 cell/mm³).

Sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Joshi Dkk, 2017, dan Chaloe Wong Dkk, 2018, penderita dengue cenderung mengalami penurunan jumlah leukosit sebanyak kurang dari $4 \times 10^9 / l$ sama halnya dengan penelitian ini yaitu mendapatkan rerata jumlah leukosit ($3,49 \pm 2,81 \times 10^9 / l$).^{8,11} Leukopeni ini cukup menonjol setelah trombosit dan dapat digunakan sebagai penanda untuk membedakan demam dengue dengan diagnosis demam lain. Leukosit ini juga dapat digunakan sebagai faktor prognostik derajat keparahan dengue.¹²

Rerata kadar hemoglobin pada pasien dengue tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan nondengue ($p=0,15$). Hematokrit pada pasien dengue (39,53%) lebih tinggi dibandingkan dengue (36,83%) dan berbeda signifikan ($p=0,02$). Penelitian yang dilakukan oleh Chaloe Wong Dkk, 2018, menunjukkan hasil yang signifikan terhadap perbedaan nilai hematokrit dan hemoglobin yaitu terdapat peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁸ Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian ini yaitu tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap hasil hemoglobin. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penentuan kelompok kontrol berdasarkan data sekunder, sehingga terdapat kemungkinan demam dengue yang tidak terdiagnosis dan dimasukkan ke dalam kelompok other viral infection. Selain itu populasi yang digunakan pada penelitian tersebut berada dalam rentang usia 15-67 tahun sedangkan pada penelitian ini menggunakan populasi dengan usia 0-18 tahun.¹⁰

Rerata jumlah trombosit pada pasien nondengue (250 sel/mm³) berbeda jauh dibandingkan dengan pasien dengue (100 sel/mm³). Jumlah trombosit pada kelompok dengue lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal yang menarik didapatkan pada nilai trombosit pada kelompok kontrol yaitu terdapat peningkatan trombosit atau trombositosis.⁸ Trombosit yang terinfeksi oleh dengue mengalami disfungsi mitokondria yang mengaktifkan apoptosis sehingga terjadi kematian sel.⁴ Secara umum sitopenia merupakan parameter mayor pada hasil hitung darah lengkap yang dapat membedakan demam dengue dengan demam oleh karena sebab lain.¹ Sitopenia dapat juga merupakan mekanisme pertahanan untuk menghambat replikasi virus dengue dan kerusakan sumsum tulang selama proses inflamasi dan eradikasi sel-sel yang terinfeksi.² Sel endotel yang terinfeksi virus dengue dapat mengikat atau berikatan dengan leukosit, neutrofil, limfosit, trombosit dan limfosit besar pada percobaan invitro, namun tidak terjadi perlekatan dengan monosit, basofil dan eosinofil. Peningkatan proses pengikatan inilah yang menyebabkan penurunan jumlah leukosit dan trombosit pada pasien dengue.⁶

SIMPULAN DAN SARAN

Rasio trombosit leukosit dapat digunakan sebagai penanda untuk membedakan infeksi dengue dengan infeksi oleh karena sebab lain. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan untuk menemukan penanda hematologis yang lain yang dapat membedakan infeksi dengue dengan nondengue secara cepat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami ucapkan kepada Warmadewa Research Centre karena sudah mendanai penelitian ini sehingga berjalan lancar dan terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simon AY, Sutherland MR, Pryzdial ELG. Dengue virus binding and replication by Platelets.. *Blood*. volume 2015;126(3): 378-385
2. Waly TM, Tambunant KL, Nelwan RHH, Herdiman TP. The role of trombosit antibody and bone marrow in adult dengue hemorrhagic fever with thrombocytopenia.
3. Yolanda N, Alfian H. Initial clinical and laboratory profiles to predict pediatric dengue infection severity *Paediatrica Indonesiana*. 2017;57(6):303–9.
4. Hottz ED, Medeiros-de-moraes IM, Assis EF De, Vals-de-souza R, Castro-faria-neto HC, Weyrich AS, Dkk. Trombosit Activation and Apoptosis Modulate Monocyte Inflammatory Responses in Dengue.2014. *J Immunol*. Vol 193:1864-1872
5. Ralapanawa U, Alawattagama ATM, Gunrathne M, Tennakoon S, Kularatne SAM. Value of peripheral blood count for dengue severity prediction. *BMC Res Notes*. 2018. 11(400):4–9.
6. Phakhounthong K, Chaovalit P, Jittamala P, Blacksell SD, Carter MJ, Turner P, Dkk. Predicting the severity of dengue fever in children on admission based on clinical features and laboratory indicators : application of classification tree analysis. 2018; *BMC Pediatrics* (2018) 18:109
7. Shen Y, Huang X, Zhang W. Trombosit-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis : interaction effect with disease severity — a retrospective study. 2019. *BMJ Open*. Pp.1–7.
8. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness : a retrospective study. 2018; *BMC Hematology*. Vol 18:20
9. Mishra S, Ramanathan R, Agarwalla SK. Clinical Profile of Dengue Fever in Children : A Study from Southern Odisha, India. 2016; *Scientifica*. 1-6
10. Verhagen LM, Groot R De. Dengue in children. *Journal of Infection* (2014) xx, 1-10
11. Joshi AA, Gayathri BR, R YG. The total leucocyte count : its utility in dengue. 2017. *Hindiawi* ;4(6):1621–6.
12. Jayashree K, Pallavi P, Manjunath GV. Evaluation of Platelets as Predictive Parameters in Dengue Fever Evaluation of Platelets as Predictive Parameters in Dengue Fever. 2011. *Indian J Hematol Blood Transfus*
13. Hediyanto D, Laksanawati IS, Indrawati R, Rusmawaningtyas D, Arguni E. Hematological Profile as a Predictor for Sepsis in Dengue Shock Syndrome. 2017. *Sari Pediatri*. Vol. 18(4):260-264.