

HUBUNGAN ANTARA STATUS GIZI DENGAN PENURUNAN KADAR TROMBOSIT PADA ANAK YANG MENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE DI RSUP SANGLAH DENPASAR PERIODE MARET - DESEMBER 2015

Ernest Jonathan Hartiono¹, I Nyoman Wandu²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²SMF Patologi Klinik RSUP Sanglah Denpasar

Email: aeonofernest@rocketmail.com

ABSTRAK

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang menjadi masalah kesehatan utama, khususnya pada anak-anak di Asia Tenggara. Anak-anak memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi dengue. Manifestasi klinisnya ditandai dengan penurunan kadar trombosit. Penurunan kadar trombosit dipengaruhi status gizi secara tidak langsung oleh imunitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status gizi dengan penurunan kadar trombosit. Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross-sectional* dengan menggunakan sampel pasien rawat inap yang diperoleh dari data rekam medis pada anak usia 5 - 15 tahun selama periode Maret - Desember 2015 di RSUP Sanglah Denpasar. Status gizi diukur dengan menggunakan tabel antropometri berat badan menurut umur yang diterbitkan oleh WHO tahun 2005. Penurunan kadar trombosit dinilai dengan menghitung selisih rerata kadar trombosit pada hari-4 dan ke-5 penyakit. Data sampel diolah menggunakan uji korelasi Pearson. Sampel yang terkumpul sebanyak 61 orang anak. Status gizi pada sampel antara lain anak dengan gizi lebih (14,8%), gizi baik (70,5%), gizi kurang (13,1%), dan gizi buruk (1,6%). Berdasarkan hasil analisis data tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara status gizi dengan penurunan kadar trombosit ($p = 0,249$) dan tingkat korelasi antar variabel sangat rendah ($r = -0,15$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah semakin tinggi status gizi seorang anak, maka penurunan kadar trombosit akan semakin parah, begitu juga sebaliknya. Untuk peneliti selanjutnya perlu dilakukan pengembangan metode penelitian dan menggunakan sampel yang lebih besar.

Kata kunci: status gizi, trombosit, anak, demam berdarah dengue

ABSTRACT

Dengue hemorrhagic fever is becoming a major health problem, particularly among children in Southeast Asia. Children have a higher risk of being infected with dengue, as influenced by nutritional status. Clinical manifestations of dengue disease characterized by decreased levels of platelets. Decrease in platelet levels influenced by nutritional status and also mediated by child's immune system. The aim of this study is to identify the correlation between nutritional status and thrombocytopenia. This research was conducted by cross-sectional method using a sample of inpatients were obtained from the medical records of children aged between 5 - 15 years during the period from March to December 2015 in Sanglah Hospital, Denpasar. The nutritional status was measured using anthropometric tables weight for age, published by WHO in 2005. The decline in platelet levels were assessed using the differences of platelet level between the 4th and

5th day of disease. The correlation between independent and dependent variable was analyzed by Pearson's correlation test. A total of 61 samples were classified into 4 types of nutritional status: obese (14.8%), well-nourished (70.5%), undernourished (13.1%), and malnutrition (1.6%). From the results of data analysis found no significant relationship between nutritional status and decreased levels of platelets ($p = 0.249$) and the correlation between variables is very low ($r = -0.15$). The conclusion of this research is the higher the nutritional status of a child, so the decrease in the platelets are getting worse, and vice versa. This study needs further development from the methods used and also using a larger sample.

Keywords: nutritional status, thrombocytopenia, children, dengue hemorrhagic fever

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh virus dengue.¹ Infeksinya diperantai oleh nyamuk yang transmisinya melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi, khususnya *Aedes aegypti* sebagai vektor. Insiden DBD terkait dengan cuaca dan mencapai puncaknya pada awal dan akhir musim hujan. DBD menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat global karena menimbulkan beban sosial secara signifikan dan mempengaruhi kondisi perekonomian masyarakat, terutama di daerah endemik dengue.²

Dalam 50 tahun terakhir, insidennya meningkat menjadi 30 kali seiring dengan perluasan geografis untuk negara baru. Infeksi virus dengue menjadi ancaman kesehatan global setidaknya untuk 3,6 miliar penduduk di lebih dari 125 negara di daerah tropis

dan subtropis. Sebanyak 1,8 miliar populasi penduduk Asia-Pasifik dari seluruh belahan dunia berisiko terkena infeksi dengue dengan setidaknya 75% beban penyakit karena dengue. WHO menyatakan bahwa 50 juta orang terinfeksi tiap tahunnya. Penderitanya sendiri paling banyak adalah anak-anak dan merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian pada anak di Asia Tenggara.³

Anak-anak memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita dengue berat.³ Seorang anak dengan status gizi baik akan lebih mudah terinfeksi virus dengue daripada anak dengan gizi kurang.⁴ Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa status gizi berhubungan dengan tingkat keparahan demam berdarah. Berat ringannya suatu penyakit ditentukan berdasarkan imunitas seseorang. Fungsi sistem imun sangat erat kaitannya dengan status gizi

seseorang, dimana keadaan kurang gizi atau gizi buruk dapat menyebabkan penurunan fungsi imun. Respon imun juga berkaitan erat dengan trombositopenia, koagulopati, trombopati, dan vaskulopati.⁵ Menurut Kalayanarooj dan Nimmannitya, respon imun seluler yang dimiliki oleh seorang anak dengan malnutrisi lebih rendah sehingga terhindar dari paparan DD/DBD. Lain halnya dengan respon imun seluler pada seorang anak dengan obesitas akan lebih tinggi dibandingkan dengan anak malnutrisi.⁶

Berdasarkan latar belakang tersebut, peran status gizi terhadap kadar trombosit sangat dipengaruhi oleh sistem imun sebagai refleksi dari status nutrisi itu sendiri. Sejauh ini, peneliti belum menemukan teori hubungan antara status nutrisi anak dengan kadar trombosit secara langsung. Maka dari itu, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan status nutrisi anak dengan penurunan kadar trombosit berdasarkan dukungan teori yang telah dipelajari oleh peneliti.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dimulai bulan Maret hingga Juni 2016 di RSUP Sanglah Denpasar. Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan

menggunakan metode penelitian *cross-sectional*. Sampel populasi yang digunakan adalah anak-anak penderita DBD selama periode Maret – Desember 2015 di RSUP Sanglah, Denpasar, Bali. Data sampel diperoleh dari rekam medis dengan cara *total sampling* secara proporsional.

Pengukuran status gizi anak diukur dengan menggunakan antropometri berat badan menurut umur WHO tahun 2005. Penurunan kadar trombosit dinilai berdasarkan selisih rerata hasil laboratorium pada hari ke-4 dan ke-5 penyakit.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 21. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik subyek penelitian, dinyatakan dalam bentuk persentase. Uji normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui korelasi antara status gizi dengan penurunan kadar trombosit pada anak dengan menggunakan uji koefisien korelasi *Pearson*.

HASIL

Berdasarkan pengambilan data sampel pasien anak-anak yang menderita DBD di RSUP Sanglah Denpasar selama periode Maret –

Desember 2015, didapatkan sebanyak 61 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dari total 100 sampel. Peneliti hanya mengambil sampel kadar

trombosit pada pasien DBD dengan

trombositopenia sesuai kriteria MRS RSUP Sanglah, yaitu bila kadarnya dibawah $100.000/mm^3$.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	25	41
Perempuan	36	59
Total	61	100

Pasien dengan jenis kelamin laki-laki tercatat sebanyak 25 orang (41%), berjumlah lebih sedikit daripada pasien dengan jenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 36 orang (59%).

Data berupa umur dan berat badan diolah menjadi status gizi sesuai dengan kriteria tabel antropometri WHO tahun 2005.

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan status gizi

Status gizi	Jumlah	Persentase (%)
Buruk	1	1,6
Kurang	8	13,1
Baik	43	70,5
Lebih	9	14,8
Total	61	100

Berdasarkan data yang terkumpul terdapat 4 kategori status

gizi, yaitu anak-anak dengan status gizi buruk tercatat sebanyak 1 sampel (1,6%), sampel tersebut jumlahnya paling sedikit dibandingkan dengan kategori status nutrisi lain. Pasien dengan status gizi kurang sebanyak 8 sampel (13,1%). Pasien dengan status gizi baik memiliki jumlah yang paling banyak, yaitu 43 sampel (70,5%) dan terdapat 9 sampel (14,8%) status gizi lebih.

Derajat trombositopenia dibagi menjadi 4 kategori. Jumlah trombosit antara $75.000 - 150.000/mm^3$ dikelompokkan sebagai trombositopenia derajat 1, $50.000 - <75.000/mm^3$ adalah derajat 2, $25.000 - <50.000/mm^3$ adalah derajat 3, dan $<25.000/mm^3$ adalah derajat 4.

Tabel 3. Distribusi sampel derajat trombositopenia pada hari ke-4

Derajat	Jumlah	Persentase (%)
Derajat 1	33	54,1
Derajat 2	16	26,2
Derajat 3	11	18,1
Derajat 4	1	1,6
Total	61	100

Data yang telah dikumpulkan dari total 61 sampel kadar trombosit pada hari ke-4 menunjukkan trombositopenia derajat 1 merupakan jumlah sampel terbanyak, yaitu 33 sampel (54,1%). Terdapat 16 sampel (26,2%) dengan trombositopenia derajat 2, 11 sampel (18,1%) dengan trombositopenia derajat 3. Jumlah paling sedikit adalah sampel dengan trombositopenia derajat 4, yaitu hanya terdapat 1 sampel (1,6%).

Tabel 4. Distribusi sampel derajat trombositopenia pada hari ke-5

Derajat	Jumlah	Persentase (%)
Derajat 1	3	4,9
Derajat 2	25	41
Derajat 3	26	42,6
Derajat 4	7	11,5
Total	61	100

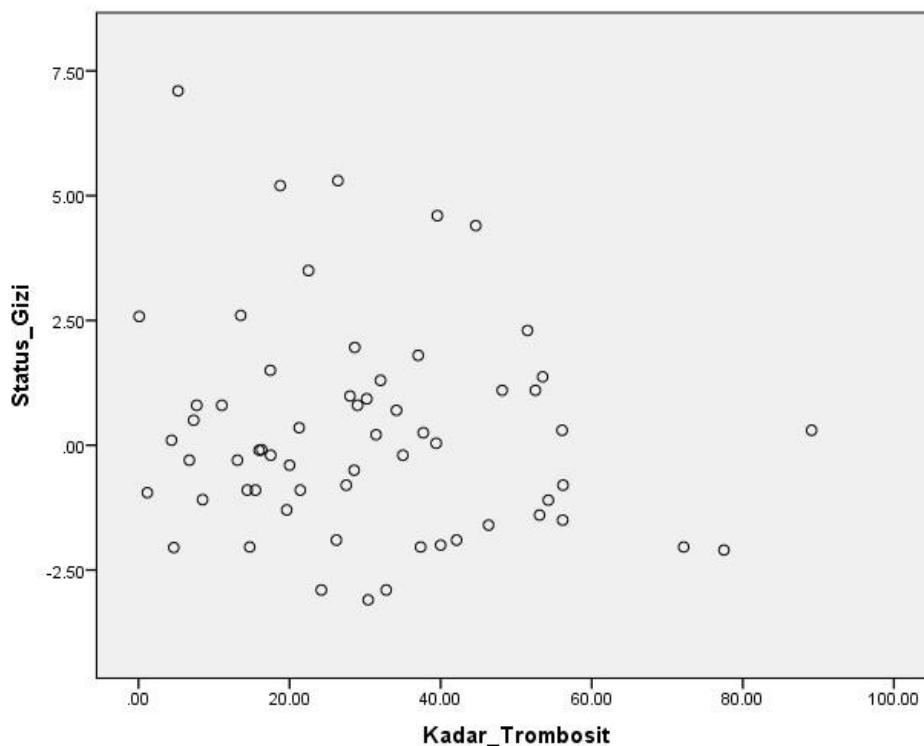
Data yang telah dikumpulkan dari 61 sampel kadar trombosit pada hari ke-5 menunjukkan trombositopenia derajat 3 adalah jumlah sampel terbanyak, yaitu sebesar 26 sampel (42,6%). Ada sebanyak 25 (41%) sampel trombositopenia derajat 2 dan terdapat 7 sampel (11,5%) trombositopenia derajat 4. Jumlah sampel paling sedikit adalah pada trombositopenia derajat 1, yaitu 3 sampel (4,9%).

Berdasarkan kedua tabel distribusi kadar trombosit diatas, peneliti dapat menilai bahwa terjadi peningkatan jumlah sampel pada trombositopenia derajat 2, 3, dan 4. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadi penurunan kadar trombosit pada hari ke-5.

Data berupa kadar trombosit pada hari ke-4 dan ke-5 masing-masing dirata-ratakan per hari. Berdasarkan hasil rerata tersebut didapatkan nilai selisih rerata antara kadar trombosit hari ke-4 dan ke-5 yang merupakan nilai penurunan kadar trombosit.

Berdasarkan hasil analisis bivariat, didapatkan nilai koefisien korelasi atau nilai r sebesar $-0,15$, hasil tersebut menunjukkan adanya hubungan yang terbalik antar variabel, artinya semakin baik status gizi seorang anak maka penurunan trombosit yang dialami

akan semakin buruk. Nilai tersebut memiliki arti tingkat korelasi antar variabel sangat rendah. Nilai signifikansi yang didapatkan adalah $p=0,249$ yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi seorang anak penderita DBD dengan penurunan trombosit yang dialami. Hasil analisis juga disajikan dalam bentuk grafik *scatter plot* dan menunjukkan sebaran data yang tidak beraturan antar variabel.



Gambar 1. Grafik *scatter plot* hasil analisis univariat.

PEMBAHASAN

Jumlah sampel yang didapatkan paling banyak adalah perempuan. Hal serupa juga ditemukan dalam penelitian yang dilakukan oleh Debarati Guha-Sapir dan Barbara Schimmer di Asia bahwa perempuan cenderung mengalami perburukan penyakit yang lebih parah dibandingkan dengan laki-laki, karena produksi sitokin pada perempuan jauh lebih banyak serta cenderung lebih mudah mengalami peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Dengan begitu, risiko untuk terjadinya kebocoran plasma pada perempuan akan lebih tinggi.⁷

Sistem imun memiliki peranan penting dalam pertahanan tubuh terhadap patogen yang bersifat infeksius. Kemampuan kompetensi sistem imun tersebut tidak lepas dari pengaruh status gizi yang dimiliki seorang individu. Peneliti menemukan teori yang mendukung bahwa hubungan antara status gizi dengan trombositopenia memiliki kaitan dengan respon imun seseorang. Pada anak dengan status gizi lebih, secara klinis cenderung mengalami perburukan lebih parah dibandingkan dengan anak dengan status gizi kurang.⁶ Hal ini terjadi karena penderita DBD dengan

status gizi lebih mengalami penurunan respon proliferasi leukosit terhadap stimulasi mitogen dan disregulasi ekspresi sitokin.⁸ Namun, hal ini bertentangan dengan studi yang dilakukan oleh Kalayanarooj yang menyatakan bahwa anak dengan status gizi lebih memiliki respon imun yang lebih kuat daripada anak normal.⁶

Selain itu, risiko untuk terjadinya perburukan seperti syok adalah 1,98 kali lebih besar dibandingkan dengan anak normal. Patofisiologi terjadinya syok pada DBD tidak lepas dari peranan pembuluh darah, dimana terdapat peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Permeabilitas pembuluh darah dipengaruhi oleh sitokin pro-inflamasi seperti TNF α dan beberapa interleukin seperti IL-1 β , IL-6, dan IL-8 yang diproduksi oleh sel-sel adiposit pada jaringan lemak.⁷ Sitokin-sitokin tersebut akan meningkat karena dipengaruhi oleh kadar leptin yang tinggi pada anak dengan status gizi lebih.⁸

Reaksi imun dapat diperantarai oleh trombosit sebagai sel efektor dalam inflamasi. Trombosit menyimpan dan mengeluarkan berbagai substansi aktif biologis seperti faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin. Dampak terhadap sel imun sendiri adalah dengan cara

menginduksi leukosit menuju tempat patogen atau sel endotel. Trombosit akan berinteraksi dengan neutrofil, monosit, dan limfosit serta membentuk agregasi trombosit-leukosit yang akan mengimobilisasi patogen dan mencegah penyebarannya ke sirkulasi tubuh.⁹

Trombosit memiliki reseptor permukaan seperti *Toll-like receptors* (TLRs) untuk aktivasi respon imun dan *immunoreceptor* FC γ RIIA yang memiliki kaitan dengan trombositopenia. Proses tersebut dimediasi oleh antibodi anti-trombosit sebagai respon imun, sehingga terjadi proses penghancuran sel-sel trombosit perifer.⁹

Mekanisme terjadinya trombositopenia selama infeksi dengue tidak diketahui secara pasti. Beberapa studi menyebutkan bahwa virus dengue dapat secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi sel punca pada sumsum tulang dengan menghambat fungsinya untuk mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoietik. Infeksi virus dengue akan menginduksi konsumsi trombosit karena *disseminated intravascular coagulation* (DIC), penghancuran trombosit karena peningkatan apoptosis, dan lisis sel oleh sistem komplemen antibodi anti-

trombosit. Titer IgM anti-trombosit akan meningkat dan berperan sebagai antibodi terhadap trombosit, hal inilah yang menyebabkan trombosit mengalami lisis. Selain itu, ketika tubuh terinfeksi virus dengue, trombosit akan melekat pada sel-sel endotel pembuluh darah sehingga trombositopenia dapat terjadi.⁹

Mekanisme trombositopenia melalui reaksi autoimun juga ditemukan dalam *molecular mimicry* dari trombosit, sel endotel, molekul pembekuan darah, dan protein virus dengue seperti *Non-structural protein 1* (NS1); *pre-membran protein* (prM); dan protein E. Pathogenesis terjadinya proses tersebut secara reaksi silang antar antibodi protein virus dengan trombosit. Reaksi silang yang terjadi menyebabkan disfungsi trombosit, penghancuran sel endotel, defek koagulasi, dan aktivasi makrofag yang berperan dalam terjadinya DBD.⁹

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan keparahan trombositopenia pada kejadian infeksi dengue dibandingkan dengan yang tidak obesitas. Dalam studi tersebut disebutkan bahwa obesitas yang tidak terkontrol akan menurunkan mekanisme

pertahanan tubuh penderita dengan cara mengganggu fagositosis, penghancuran intrasel, dan kemotaksis dari leukosit polimorfonuklear. Secara umum pasien dengan obesitas memiliki proporsi DBD lebih tinggi dan memiliki kadar trombosit yang rendah secara signifikan.¹⁰

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan secara statistik antara status gizi dengan penurunan kadar trombosit yang dialami oleh anak penderita DBD. Pada anak dengan status gizi lebih akan mengalami penurunan kadar trombosit lebih parah dibandingkan dengan anak dengan status gizi kurang atau normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arifputera, A., Calistania, C., Klarisa, C., dkk (Eds.). Kapita Selekta Kedokteran. Edisi Keempat. Cetakan Pertama. Jakarta Pusat; 2014.
2. Sungkar S., Fadli, R.S., Sukmaningsih, A. Trend of Dengue Hemorrhagic Fever in North Jakarta. *J Indon Med Assoc.* 2011;61: 394-399
3. World Health Organisation. Dengue: Guidelines For Diagnosis, Treatment, Prevention And Control. 2015. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
4. Nopianto, H. Faktor-faktor yang Berpengaruh Terhadap Lama Rawat Inap Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Di RSUP Dr Kariadi Semarang. Semarang: Universitas Diponegoro. 2012 Juli 22.
5. Hendrawan, K.A. Hubungan Status Gizi Dengan Perjalanan Penyakit Demam Berdarah Dengue Anak Di Rumah Sakit Gotong Royong Surabaya. Surabaya: Universitas Katolik Widya Mandala. 2014 Okt 17.
6. Kalayanarooj, S. dan Nimmannitya, S. Is Dengue Severity Related to Nutritional Status?. *Thaiscience.* 2005;36:378-84
7. Peta, M.L, Zulmansyah, Hikmawati, D. Hubungan antara Status Gizi dan Sindrom Syok Dengue pada Anak di RSUD Subang. *Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba.* 2015. ISSN: 2460-757x

8. Bandaru, P., Rajkumar, H., Nappanveetil, G. The Impact of Obesity on Immune Response to Infection and Vaccine: An Insight into Plausible Mechanisms. *Endocrinol Metab Syndr.* 2013;2(2): 1-9. doi:10.4172/21611017.1000113
9. Azeredo, E.L., Monteiro, R.Q., Pinto, L.M. Thrombocytopenia in Dengue: interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. Hindawi Publishing Corporation. 2015:1-16. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/313842>
10. Chen, C.Y., Lee, M.Y., Lin, K.D., dkk. Diabetes Mellitus Increases Severity of Thrombocytopenia in Dengue-Infected Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:3820-3830; doi:10.3390/ijms16023820