

TROMBOSITOPENIA PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

I Wayan Putu Sutirta-Yasa¹, Gede Agus Eka Tirta Putra², Ana Rahmawati³

1. SMF/Bagian Patologi Klinik Fak. Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, dan Dosen Program Studi S3/doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Udayana.

2. Puskesmas Karangasem 2.

3. Rumah Sakit Surya Usada Denpasar.

ABSTRAK

Insiden dan distribusi geografis dari virus dengue meningkat kasusnya pada dekade terakhir. Infeksi dengue merupakan penyakit yang ditularkan melalui gigitan nyamuk. Penyakit ini penting diperhitungkan karena dapat menimbulkan angka kesakitan dan kematian yang tinggi pada manusia. Infeksi virus dengue berpotensi menjadi demam berdarah dengue bahkan jika tidak ditangani dengan benar akan menjadi *dengue shock syndrome* (DSS) dengan karakteristik trombositopenia dan meningkatnya permeabilitas kapiler. Trombositopenia dapat mengakibatkan perdarahan pada pasien demam berdarah dengue (DBD), tetapi tidak selalu dijumpai gejala perdarahan. Patogenesis trombositopenia ini belum jelas dan masih diperdebatkan. Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya trombositopenia pada penderita DBD/DSS. [MEDICINA. 2012;43:114-21].

Kata kunci: demam berdarah dengue, trombositopenia

THROMBOCYTOPENIA IN DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER

I Wayan Putu Sutirta-Yasa¹, Gede Agus Eka Tirta Putra², Ana Rahmawati³

1. Departement of Clinical Pathology Medical School, Udayana University/ Sanglah Hospital Denpasar, and Post Graduate Program Udayana University

2. Primary Health Care Karangasem 2

3. Surya Usada Hospital Denpasar

ABSTRACT

The incidence and geographical distribution of dengue has gradually increased during the past decade. Today, dengue is considered one of the most important arthropod-borne viral diseases in humans in term of morbidity and mortality. Dengue infection a potential life-threatening dengue hemorrhagic fever (DHF) / dengue shock syndrome(DSS), characterized by thrombocytopenia and increased vascular permeability. Thrombocytopenia causes bleeding, but in DHF patients with thrombocytopenia do not always develop bleeding manifestation. The pathogenesis of thrombocytopenia are not cleared. Multiple factors may be involved in the mechanisms leading to thrombocytopenia in DHF/DSS patients. [MEDICINA. 2012;43:114-21].

Keywords: dengue hemorrhagic fevers, dengue shock syndrome, thrombocytopenia

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) masih merupakan masalah kesehatan di Dunia dan juga di Indonesia. Di Dunia, diperkirakan 500.000 kasus di rawat di rumah sakit, dan sedikitnya 2,5% meninggal.¹

Di Indonesia, kasus pertama ditemukan di Surabaya dan Jakarta tahun 1968, kemudian dari tahun ke tahun jumlah kasus cenderung meningkat dan daerah penyebarannya bertambah luas. Tahun 1994 DBD telah tersebar ke seluruh provinsi di Indonesia. Dalam 5 tahun terakhir (1997–2001)

jumlah kasus berkisar 40.880 orang dengan rerata kematian 702 orang setiap tahunnya. Tahun yang sama setiap 100.000 penduduk, 20–21 orang diantaranya menderita DBD dan setiap 100 penderita, rerata meninggal 1–2 orang.²

Kejadian luar biasa (KLB)/ wabah masih sering terjadi di berbagai daerah di Indonesia. Pada tahun 2004 berdasarkan pemantauan dan laporan dari 30 provinsi, jumlah penderita dari Januari sampai April 2004 sebanyak 58.861 kasus, 699 diantaranya meninggal (*crude fatality rate*/CFR = 1,14%).²

Penelitian Subawa dan Sutirta

Yasa³ di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, mendapatkan bahwa terjadi penurunan jumlah trombosit pada hari ke-4 sampai hari ke-6 perjalanan penyakit.

Beranjak dari hal tersebut, penting diketahui dan dipahami patogenesis DBD khususnya proses terjadinya trombositopenia, karena trombositopenia sering dihubungkan dengan derajat keparahan DBD.⁴

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria laboratorium untuk menegakkan diagnosis DBD yang ditetapkan oleh WHO. Hasil penelitian Shah *et al*⁵ di Bangladesh, menunjukkan dari 100 penderita

anak-anak yang positif infeksi dengue pada penderita DBD dan DSS, 52 (61,7%) menunjukkan trombositopenia. Adanya trombositopenia dan rendahnya jumlah trombosit pada hari ketiga atau keempat pada saat sakit akan membantu diagnosis DBD dan berkorelasi positif dengan keparahan penderita DBD.³

DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)

Demam dengue (DD) dan DBD adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh Virus dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau nyamuk *Aedes albopictus*, Virus dengue (VD) termasuk genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae*. *Flavivirus* merupakan virus berdiameter 30 nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul 4×10^6 .⁴ Terdapat 4 serotipe virus yaitu: *DEN-1*, *DEN-2*, *DEN-3*, dan *DEN-4* yang semuanya dapat menyebabkan baik DD maupun DBD.⁵ Disebut DBD bila ditemukan petanda perembesan plasma dengan parameter laboratorium terjadi peningkatan hematokrit sebanyak 20%. Keempat serotipe tersebut sudah ditemukan di Indonesia, terbanyak *DEN-3*.^{4,6}

Patogenesis DBD

Patogenesis DBD belum diketahui dengan jelas, dan masih diperdebatkan. Berbagai teori/hipotesis dikemukakan seperti: 1) infeksi sekunder (*secondary heterologous theory*); 2) *antibody dependent enhancement* (ADE); 3) virulensi virus; dan 4) mediator inflamasi.

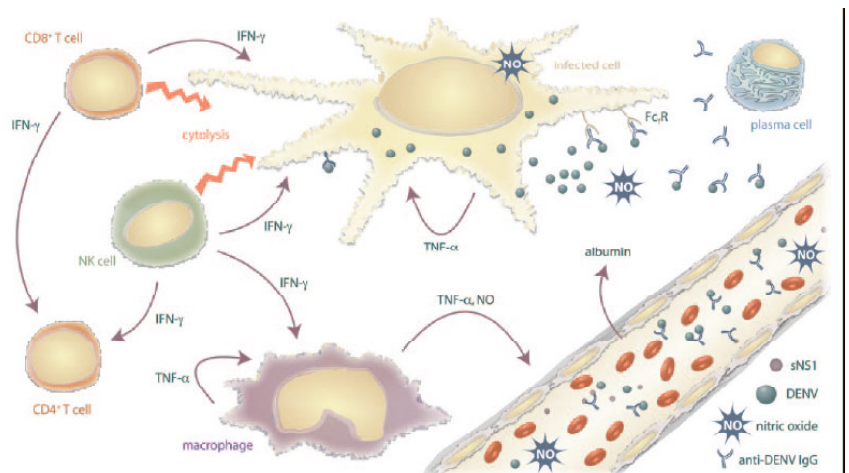
Hipotesis infeksi sekunder menerangkan bahwa manifestasi klinis yang muncul berhubungan dengan apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali kemudian mendapat

infeksi kedua dengan virus dengue tipe lain.^{7,8} Bila seseorang mendapat infeksi kedua oleh VD yang sama dengan infeksi yang pertama, maka akan terjadi eliminasi virus, oleh karena antibodi yang terbentuk saat pertama kali terinfeksi adalah spesifik, sehingga pada infeksi kedua mampu menetralkan VD tipe yang sama (teori pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen yang merangsangnya).⁹ Teori ini masih diperdebatkan. *Virus dengue* dengan tipe yang sama tetapi bila telah mengalami mutasi genetik pada subtipenya (ini bisa terjadi pada VD dari daerah yang berbeda), maka yang menjadi pertanyaan adalah seberapa besar efektivitas reaksi netralisasi (Ag-Ab) pada infeksi sekunder tersebut?

Reaksi Ag-Ab antara infeksi sekunder dan ADE pada prinsipnya adalah sama, hanya berbeda dari sisi sudut pandang. Teori infeksi sekunder memandang dari infeksi VD dengan serotipe yang berbeda, sedangkan ADE memandang dari akibat reaksi Ag-Ab yang dapat memperburuk patogenesis DBD.¹⁰ Teori ADE merupakan peranan sentral dari patogenesis DBD, karena teori ini dapat dihubungkan dengan berbagai mekanisme lanjutan seperti trombositopenia, gangguan koagulasi dan kebocoran plasma.¹⁰

Pada **Gambar 1**, menjelaskan teori ADE, di sini terlihat bahwa pembentukan antibodi non netralisasi akan mempermudah sel terinfeksi oleh virus dan memiliki sifat memacu replikasi virus. Pada infeksi kedua yang dipicu oleh VD dengan serotipe berbeda, maka VD akan berperan sebagai super antigen setelah difagositosis oleh monosit/ makrofag. Antigen ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *major histocompatibility complex II* (MHC class II), yang kemudian akan berikatan dengan limfosit T CD4⁺ dengan perantaraan *T cell receptor* (TCR). Limfosit T CD4⁺ akan mengeluarkan substansi Th1 yaitu IFN- γ , IL-2, dan *colony stimulating factor* (CSF). Peningkatan kadar IFN- γ akan merangsang makrofag untuk melepaskan sitokin yang bersifat vasoaktif atau prokoagulasi, seperti IL-1, IL-6, TNF- α , *platelet activating factor* (PAF), dan *nitric oxide* (NO). Bahan-bahan mediator tersebut akan mempengaruhi sel endotel dinding pembuluh darah dan sistem hemostasis yang akan menyebabkan kebocoran plasma dan perdarahan.¹¹

Virulensi virus adalah kemampuan dari virus untuk menimbulkan penyakit. Kemampuan ini dihubungkan dengan serotipe dari



Gambar 1. Patogenesis infeksi virus dengue.¹¹

VD. Peneliti menemukan terdapat perbedaan serotipe DV untuk masing-masing daerah. Di Hawaii tipe *DEN-1* yang mendominasi,¹² di Filipina *DEN-1* dan *DEN-2*,¹³ di Indonesia *DEN-3*.⁶ *Viral load* (titer) dari virus yang ada dalam tubuh pasien DBD mempunyai hubungan positif terhadap derajat beratnya penyakit. Titer virus pada DSS 10-100 kali lebih tinggi dari penderita DD.¹⁰

Mediator inflamasi merupakan reaksi penghubung antara ADE dengan komplikasi DBD. Pada reaksi ini, yang terlibat adalah sel limfosit T (T-helper/CD4, T sitotoksik/CD8), sel B, monosit/makrofag, sel endotel, sitokin, serta aktivasi komplemen. Perkembangan virus pada pasien mengaktifkan sel T. Sel Th1 mensekresi berbagai mediator seperti: IFN γ , IL-2, dan TNF- α . Sel Th2 akan mensekresi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Virus dengue yang berkembang dalam tubuh manusia akan merangsang komunikasi antar sel. Sel *antigen presenting cell* (APC) sebagai sel penyaji peptida virus melalui MHC, sel T melalui ligan dan mediatornya akan mengaktifkan sel B, sehingga sel B memproduksi imunoglobulin/antibodi. Makrofag yang teraktivasi akan mensekresi TNF- α , IL-1, IL-6 dan histamin (mediator inflamasi). Akibat rangsangan dari ikatan virus-antibodi kompleks dan tersekresi berbagai mediator yang berlebihan, maka komplemen teraktivasi secara berjenjang (*cascade*) membentuk C3a dan C5a (komplemen anafilatoksin). Ikatan virus-antibodi kompleks, sitokin, komplemen C3a dan C5a, dapat memicu aktivasi faktor koagulasi (*platelet activating factor*/PAF), sistem fibrinolisis, sampai akhirnya terjadi gangguan agregasi trombosit, dan meningkatkan reaksi inflamasi penderita DBD. Akibat dari respon imun yang menyimpang dan efek sinergi dari mediator di atas (berbagai sitokin, TNF- α ,

IFN γ , C3a, C5a dan aktivasi faktor koagulasi) menyebabkan puncak reaksi berupa trombositopenia, kerusakan endotel, meningkatkan permeabilitas kapiler, *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan DSS.¹⁰

TROMBOSIT

Trombosit (*platelet*) adalah elemen terkecil darah. Sel ini tidak berinti, berbentuk bulat atau oval, gepeng, memberikan struktur mirip piringan dengan diameter 1 – 4 mikrometer dan volume 7 – 8 fl. Trombosit dapat dibagi menjadi 3 daerah (zona) yaitu zona daerah tepi yang berperan dalam adesi dan agregasi, zona “sol gel” yang menunjang struktur dan mekanisme interaksi trombosit dan zona organel yang berperan dalam pengeluaran isi trombosit. Aktivitas trombosit penting pada proses awal pembekuan darah (hemostasis) yang akan berakhir dengan pembentukan sumbat trombosit (*platelet plug*). Trombosit akan mengalami proses adesi, aktivasi dan agregasi. Masa hidup trombosit sekitar 7,5 hari. Normalnya, dua pertiga total trombosit berada di sirkulasi darah, sementara sepertiga lainnya berada di organ limpa.¹⁴ Pada orang dewasa, trombosit berasal dari sumsum tulang merah dibentuk dari fragmentasi sitoplasma megakariosit matang. Produksi trombosit diatur oleh hormon trombopoitin yang diproduksi oleh hepar dan ginjal.¹⁴

HEMOSTASIS OLEH TROMBOSIT

Trombosit normalnya bersirkulasi dalam bentuk cakram yang tidak aktif. Trombosit melakukan perbaikan terhadap pembuluh yang rusak didasarkan pada beberapa fungsi trombosit itu sendiri. Selama hemostasis atau trombotik, trombosit teraktivasi

dan menolong pembentukan plak hemostatik atau trombus.⁴ Terdapat tiga langkah yang terlibat: 1) adesi kolagen yang terpapar di pembuluh darah, 2) pengeluaran granula beserta isinya, dan 3) agregasi.¹⁴

Pada waktu trombosit bersinggungan dengan permukaan pembuluh darah di dinding pembuluh darah yang rusak, sifat trombosit segera berubah drastis. Trombosit berlekatan dengan kolagen melalui reseptor spesifik di permukaan trombosit, termasuk kompleks glikoprotein GPIa-IIa (2-1 integrin), dalam suatu reaksi yang melibatkan faktor *von Willebrand*. Faktor ini adalah suatu glikoprotein, yang disekresikan oleh sel endotel ke dalam plasma, yang akan menstabilkan faktor VIII dan berikatan dengan kolagen dan subendotel. Trombosit berikatan dengan faktor *von Willebrand* melalui suatu kompleks glikoprotein (GPIb-V-IX) di permukaan trombosit. Perlekatan trombosit dengan kolagen mengubah bentuk trombosit dan persebarannya di subendotel. Trombosit mengeluarkan isi granula-granulanya, sekresi juga distimulasi oleh trombin. Trombin, yang terbentuk dari kaskade koagulasi, merupakan aktivator paling kuat untuk trombosit dan memicu aktivasi trombosit dengan cara berinteraksi dengan reseptornya di membran plasma. Mekanisme aktivasi ini adalah melalui sinyal transmembran. Interaksi trombin dengan reseptornya merangsang aktivitas *fosfolipase-C*. Enzim ini menghidrolisis membran *fosfolipid fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat* (PIP₂). Diasilgliserol merangsang protein kinase C, yang memfosforilasi protein *pleckstrin* (47 kDa). Hal ini mengakibatkan agregasi dan pelepasan isi granula. Protein ADP yang dikeluarkan tersebut juga merangsang trombosit beragregasi. Protein inositoltriphosphate (IP₃)

menyebabkan pengeluaran Ca^{2+} , menyebabkan pembebasan asam arakidonat dari fosfo lipid trombosit, mengakibatkan terbentuknya tromboksan A₂, yang akan mengaktifasi fosfolipase C, yang pada akhirnya mencetuskan agregasi trombosit. Semua agen agregasi (trombin, kolagen, ADP, dsb.) memodifikasi permukaan trombosit sehingga fibrinogen dapat berikatan dengan kompleks glikoprotein, GPIIb-IIIa (integrin), di permukaan trombosit yang teraktivasi. Beberapa agen, termasuk epinefrin, serotonin, dan vasopresin, memberikan efek sinergis dengan agen agregasi lainnya.^{14,15}

Dengan demikian, pada setiap lokasi pembuluh darah yang luka, dinding pembuluh darah yang rusak menghasilkan suatu siklus aktivasi trombosit yang jumlahnya terus meningkat yang menyebabkan menarik lebih banyak lagi trombosit tambahan, sehingga membentuk sumbat trombosit. Kemudian, benang-benang fibrin terbentuk dan melekat erat pada trombosit, sehingga terbentuklah sumbat yang kuat, sebuah usaha menghentikan perdarahan.^{3,14}

PATOFISIOLOGI TROMBOSITOPENIA PADA DBD

Patofisiologi trombositopenia pada pasien DBD masih merupakan bahan perdebatan, diantaranya adalah: 1) penurunan produksi,^{4,16} 2) meningkatnya destruksi,¹⁶ dan 3) pemakaian jumlah trombosit berlebih.¹⁷

1. Penurunan produksi trombosit, akibat supresi sumsum tulang

Penelitian sumsum tulang pada pasien DBD sewaktu demam akut menunjukkan terjadi depresi sumsum tulang yaitu tahap hiposeluler pada hari ke 3,4

demam dan perubahan patologis sistem megakariosit, eritroblast dan prekursor mieloid. Penemuan ini selanjutnya dijelaskan dengan adanya infeksi virus langsung pada sel hematopoietik progenitor dan sel stromal.^{4,16,18,19} Hal ini sesuai dengan keadaan klinis pasien DBD di mana jumlah trombosit mulai menurun pada hari ke 3 demam, dan mengalami trombositopenia pada hari ke 4-5 demam.²⁰

2. Meningkatnya destruksi trombosit

Konsisten dengan penelitian pada manusia, antibodi yang diproduksi sewaktu infeksi virus dengue menunjukkan adanya reaksi silang dengan beberapa *self-antigens* (antigen pasien). Reaksi silang antara antibodi virus dengue, terutama anti-NS1 dengan sel dari endotel dan platelet dapat dijadikan dasar dari hipotesis terjadinya trombositopenia. Antibodi anti-NS1 yang bereaksi silang dengan sel endotel dapat merangsang sel ini untuk menghasilkan NO dan apoptosis. *Nitric oxide* berfungsi untuk menghambat replikasi virus dengue, akan tetapi jika diproduksi dalam jumlah berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel.²¹

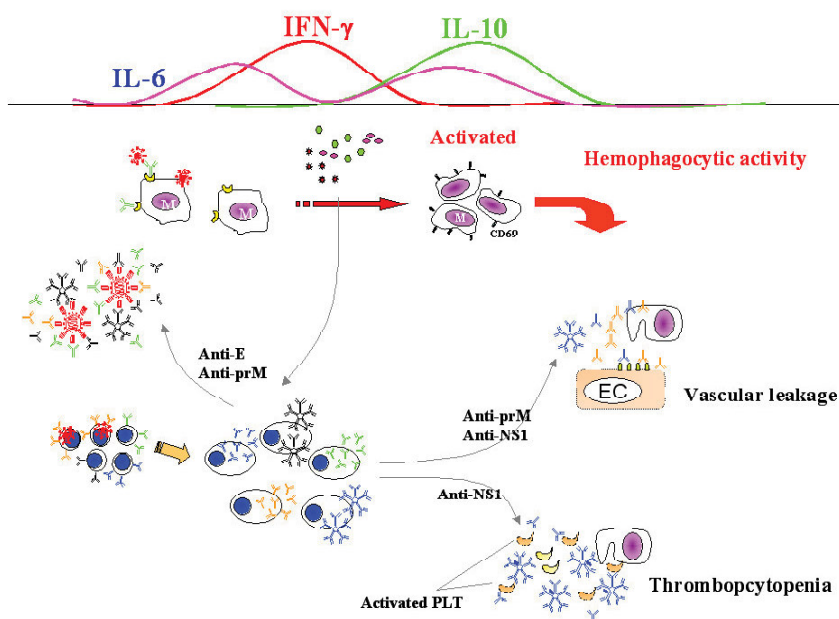
Antibodi anti-NS-1 juga menunjukkan adanya reaksi silang dengan platelet dan menyebabkan trombositopenia.¹⁶ Hal tersebut terjadi pada fase akut pasien DBD, diduga platelet mengekspresikan molekul permukaan spesifik yang dikenali oleh autoantibodi seperti anti-NS-1 tersebut,²² khususnya regio C terminal dari NS1.²³ Pengaruh dari reaksi silang antara antibodi dengan platelet adalah terjadi lisis dari platelet dan inhibisi agregasi platelet. Platelet yang bereaksi silang dengan antibodi anti-NS1 akan mengaktifasi komplemen yang akhirnya akan mengakibatkan bertambah banyaknya lisis dari platelet. Induksi platelet lisis melalui

reaksi silang dengan Antibodi anti-NS1 menjelaskan mekanisme terjadinya trombositopenia pada fase akut infeksi virus dengue.^{17,21}

Antibodi anti-NS1 yang paling banyak berperan dalam reaksi silang dengan platelet adalah IgM.²² Hal ini sesuai dengan penelitian Hung NT, dkk.²⁴ yang melakukan studi serologi terhadap 10 bayi dengan infeksi DEN-3 dan 4 bayi dengan DEN-4 yang semuanya memiliki anti-platelet IgM. Selanjutnya, serologi dari 3 anak dengan infeksi DEN-2 dan 14 anak dengan infeksi DEN-4 juga menunjukkan memiliki anti-platelet IgM. Penelitian ini menunjukkan penemuan anti-platelet IgM antibodi pada antibodi akibat rangsangan VD.²⁴ Mekanisme lainnya terjadi destruksi platelet melalui ikatan langsung DV dengan platelet dan antibodi virus spesifik, selanjutnya akan dihancurkan oleh sel fagosit pada sistim retikulo endotelial, terutama pada limpa melalui *immune-mediated clearance*.^{17,25,26}

Honda dkk,²⁷ mendapatkan bahwa penelitian invitro yang diambil dari darah penderita infeksi sekunder demam dengue fase akut, di rumah sakit San Lazaro, terjadi peningkatan sel makrofag yang signifikan bila dibandingkan dengan orang normal ($P < 0,05$). Mekanisme ini dimulai dari terbentuknya auto-antibodi dari golongan IgG terhadap platelet yang disebut *platelet associated IgG* (PAIgG). Platelet diselubungi oleh PAIgG, kemudian bagian Fc_γ dari IgG (pada PAIgG) tersebut akan mudah diikat oleh sel fagosit (mekanisme opsonisasi). Pada uji invitro didapatkan peningkatan sel makrofag yang memfagosit ikatan platelet-PAIgG pada penderita DV dibandingkan orang normal.²⁷

Pada **Gambar 2**, terlihat bahwa infeksi virus dengue dapat menyebabkan penyimpangan respon imun yang mengakibatkan ratio CD4/CD8 terbalik. Pada respon imun ini, monosit/makrofag



Gambar 2. Autoantibodi yang berhubungan dengan DBD.¹⁰

dan atipikal limfosit tidak mampu mengeliminasi virus. Penyimpangan respon imun ini diperparah oleh produksi sitokin yang berlebihan, dan adanya autoantibodi terhadap platelet dan endotel. Sitokin IFN- γ mengaktifasi makrofag untuk memfagosit antibodi-platelet dan antibodi-endotel kompleks sehingga terjadi kerusakan trombosit dan sel endotel.

3. Pemakaian jumlah trombosit berlebih.

Seperti yang telah diketahui sebelumnya, pada pasien DBD terjadi kerusakan vaskular yang akan menimbulkan kebocoran plasma. Fungsi hemostasis platelet diperlukan untuk memperbaiki keadaan ini. Peningkatan pemakaian platelet ini akan memperburuk keadaan trombositopenia pada pasien DBD.

Selain karena peningkatan pemakaian trombosit, pada fase akut infeksi virus dengue sekunder, parameter koagulasi seperti jumlah platelet dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) atau parameter fibrinolisis dari tPA

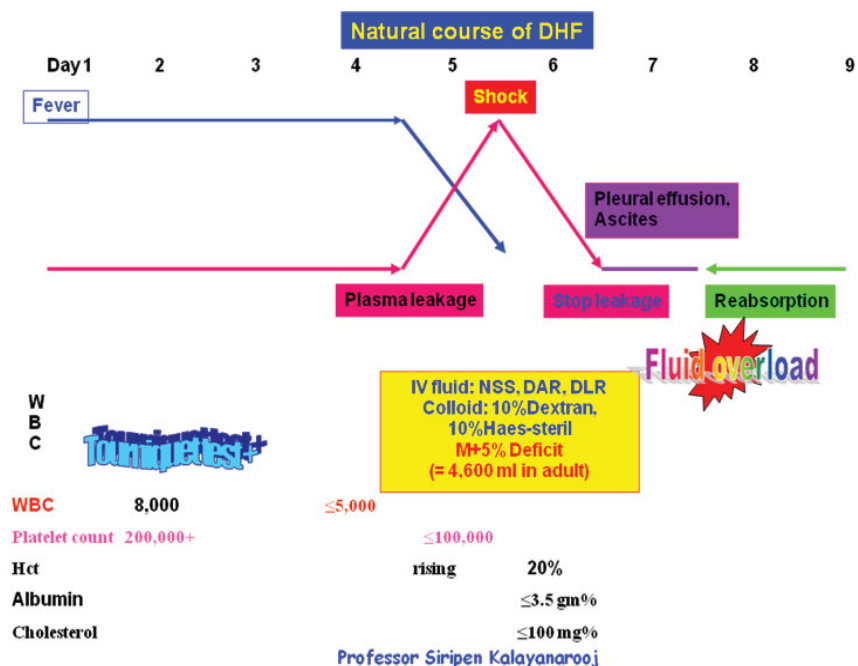
dan PAI-1 mengalami perubahan. *Activated partial thromboplastin time* memanjang sementara itu tPA juga meningkat. Hal tersebut menyebabkan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis terjadi bersamaan. Aktivasi koagulasi dan fibrinolisis bersamaan ini jauh lebih parah pada

pasien DBD daripada pasien DD.¹⁷ Jika keadaan ini terus berlangsung maka akan terjadi DIC pada pasien DBD. Pada keadaan DIC menggambarkan keadaan kecepatan konsumsi faktor koagulasi atau trombosit melebihi kemampuan tubuh untuk mensintesis faktor tersebut.^{4,17}

POLA TROMBOSITOPENIA PADA INFEKSI DENGUE

Pada pengamatan mengenai penurunan jumlah trombosit, didapatkan bahwa jumlah trombosit pada pasien mulai menurun pada awal fase demam. Pada awal fase demam jumlah trombosit menurun masih dalam batas normal. Jumlah trombosit terus menurun hingga mengalami trombositopenia mulai hari ke 4 demam dan mencapai titik terendah pada hari ke 6 demam. Jumlah trombosit kemudian akan mulai meningkat pada hari ke 7 dan mencapai normal kembali mulai hari ke 9 atau 10.²¹

Berdasarkan pada Gambar 3 di atas, maka dalam hal mendiagnosis



Gambar 3. Perjalanan kadar trombosit pada DBD.²⁸

penyakit DBD, hendaknya pemeriksaan laboratorium jumlah trombosit dilakukan mulai hari ke 3-4 demam. Nilai jumlah trombosit yang masih dalam batas normal sebelum hari ke 3 demam tidak dapat digunakan untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit DBD.^{21,28}

Trombositopenia merupakan salah satu penyebab perdarahan pada DBD. Demikian pula kelainan sistem koagulasi juga mempunyai peranan sebagai penyebab perdarahan pada pasien DBD. Hitung jumlah trombosit yang rendah tidak selalu disertai dengan manifestasi perdarahan. Hal ini menunjukkan bahwa ada faktor lain penyebab perdarahan pada pasien DBD selain trombositopenia. Adapun penyebab perdarahan yang lain pada DBD adalah vaskulopati, trombositopati, dan koagulopati. Pada pasien DBD terjadi kerusakan kapiler, penurunan berbagai faktor koagulasi, disfungsi trombosit, dan koagulasi intravaskular menyeluruh.²¹

POLA JUMLAH TROMBOSIT PADA PENDERITA DBD PRIMER DAN SEKUNDER

Berdasarkan penelitian Subawa dan Sutirta Yasa,³ rerata jumlah trombosit pada hari ke-4 sampai hari ke-6 perjalanan penyakit cenderung lebih tinggi pada infeksi primer daripada infeksi sekunder (IgG positif atau IgG dan IgM positif). Pada hari berikutnya merupakan suatu fase konvalesen, justru terjadi hal sebaliknya, pada infeksi primer rerata jumlah trombosit cenderung lebih rendah dari infeksi sekunder. Disini terlihat fase konvalesen pada infeksi primer terjadi lebih lambat dari pada infeksi sekunder yang berarti peningkatan cepat eritropoiesis dan megakariosit muda selama fase konvalesen pada infeksi primer lebih lambat dari infeksi sekunder.

UJI LABORATORIUM PADA GANGGUAN KOAGULASI

Trombositopenia adalah salah satu penyebab terjadinya perdarahan pada DBD. Akan tetapi pada pasien DBD yang mengalami trombositopenia tidak selalu disertai dengan perdarahan.²¹ Pernyataan ini didukung oleh penelitian Diana,²⁹ yang menyatakan bahwa pasien yang mengalami trombositopenia berkepanjangan memiliki risiko syok 4,4 x lebih besar daripada pasien yang trombositnya mendekati normal.²²

Pada pasien DBD, dilakukan: 1) pemeriksaan untuk menilai fungsi vaskular dan kerusakan pada endotelium kapiler (tes torniquet, pemeriksaan waktu perdarahan), 2) pemeriksaan untuk menilai jumlah dan fungsi trombosit (pemeriksaan *complete blood count* / CBC, tes agregasi trombosit / {kadar ADP dan metabolit prostasiklin plasma (PGI) yaitu 6-keto-PGF}, 3) pemeriksaan fungsi koagulasi (prothrombin time/PT, aPTT, dan pengukuran kadar faktor pembekuan (faktor II, V, IX, XI), dan 4) indikator koagulasi intravaskular menyeluruh (penurunan kadar fibrinogen dan plasmin, peningkatan fibrinolisis, peningkatan kadar *fibrin degradation products*/ FDPs, dan *D-dimer*) plasma.³⁰

Akan tetapi, karena pemeriksaan tersebut tidak tersedia pada setiap pelayanan kesehatan, terutama di daerah terpencil, maka pemeriksaan laboratorium jumlah trombosit dan hematokrit/Hct minimal harus dapat dikerjakan, karena dapat dijadikan sebagai alternative untuk mewaspadai/praduga kemungkinan terjadinya manifestasi perdarahan dan kebocoran plasma pada pasien DBD.²¹

RINGKASAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Jumlah kasus DBD dari tahun ke tahun cenderung meningkat dan daerah penyebarannya bertambah luas. Demam dengue dan DBD adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh VD dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau nyamuk *Aedes albopictus*. Terdapat 4 serotipe virus yaitu: *DEN-1*, *DEN-2*, *DEN-3*, dan *DEN-4* yang semuanya dapat menyebabkan baik DD maupun DBD, di Indonesia didominasi oleh *DEN-3*. Patogenesis DBD belum diketahui dengan jelas. Berbagai teori/hipotesis dikemukakan seperti: infeksi sekunder (*secondary heterologous teory*), ADE, virulensi virus, dan mediator inflamasi. Patofisiologi yang mendominasi terjadinya trombositopenia pada pasien DBD belum jelas tetapi yang banyak dianut adalah penurunan produksi, meningkatnya destruksi, dan pemakaian jumlah trombosit berlebih. Pemeriksaan Uji laboratorium pada gangguan koagulasi yang memakai metode canggih tidak tersedia pada setiap pelayanan kesehatan, terutama di daerah terpencil, maka pemeriksaan laboratorium jumlah trombosit dan hematokrit/Hct minimal harus dapat dikerjakan, karena dapat dijadikan sebagai parameter untuk mewaspadai/praduga kemungkinan terjadinya manifestasi perdarahan dan kebocoran plasma pada pasien DBD.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO (World Health Organization). Dengue, Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome in the Context of the

- Integrated Management of Childhood Illness. 2005;1-28.
2. Suroso, Thomas. Pemberantasan Sarang Nyamuk Demam Berdarah Dengue (PSN DBD). Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta. 2007; h: 1-3
 3. Subawa AAN, Sutirta-Yasa, IWP. Pola Jumlah Trombosit Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) pada Anak-anak yang Petanda Serologinya Positif. *J. Penyakit Dalam*. 2007;8:216-2
 4. Noisakran S, Perng GC. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/ Dengue shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Exp. Biol. and Med*. 2008;233:401-8.
 5. Shah GS, Islam S, Das BK. Clinical and Laboratory Profile of Dengue Infection in Children. *Kathmandu University Medical Journal*. 2006;4.(1).13:40-3.
 6. Suhendra Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam Berdarah Dengue. Dalam: Sudoyo AW, Setiohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, penyunting. *Interna Publishing, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Edisi ke-5. Jakarta Pusat: Interna Publishing, 2009;h.2773-79.
 7. Smith AW, Schwartz E. Dengue in Travelers. *NEJM*. 2005;353:924-32.
 8. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue Illness: clinical features and pathogenesis. *J.Infect. Chemother*. 2007;13(3):125-33.
 9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai Shiv. *Cellular and Molecular Immunology*. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders, 2007; h. 75-96.
 10. Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Sheng H, Liu CC. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *Am.J.Infect.Dis*. 2008;4(1):1-9.
 11. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. *J of Virol*. 2006;80(23):11418-31.
 12. Halstead SB. Dengue. *The Lancet*. 2007;370(9599):1644-52.
 13. Oishi K, Cynthia AM, Celia CC, Maria TDD, Cinco-Abanesd, Saitob M, dkk. Natividade Dengue and other Febrile Illnesses among Children in the Philippines. *Dengue Bulletin*. 2006;30:26-35.
 14. Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. *Kapita Selekt Hematologi*. Jakarta: EGC, 2005; h. 221-32.
 15. Noisakran S, Perng GC. Alternate Hypothesis on The Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/ Dengue Shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Society for Experimental Biology and Medicine. Minireview. Exp Biol and Med*. 2008;233(4):401-8.
 16. Dinesh N, Patil ND. Persistent Thrombocytopenia after Dengue Hemorrhagic Fever. *Indian Pediatrics*. 2006;43:1010-1.
 17. Lei YH, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *J Biomed Sci*. 2001;8:377-88.
 18. La Russa VF, Innis BL. Mechanism of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8(1):249-70.
 19. Chuansumrit A, Tangnaratchakit K. Pathophysiology and management of Dengue Hemorrhagic Fever. *LMS Group Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. J. Compil*. 2005;8:3-11.
 20. Yuwono F, Sofro MAU, Farida H. Penurunan Jumlah Trombosit Sebagai Faktor Resiko Terjadinya Perdarahan pada Pasien Demam Berdarah Dengue Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semarang. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2007.
 21. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue Virus Pathogenesis : an Integrated View. *Clin. Microbiol. Rev*. 2009;22:564-81.
 22. Lin CF, Kei YH, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, dkk. Generation of IgM Anti-Platelet Autoantibody in Dengue Patients. *J. of Med Virol*. 2001;63:143-9.
 23. Chen MC, Lin FC, Lei HY, Lin SC, Liu HS, Yeh TM, dkk. Deletion of the C-Terminal Region of Dengue Virus Nonstructural Protein 1 (NS1) Abolishes Anti-NS1-Mediated Platelet Dysfunction and Bleeding Tendency. *Exp Biol Med*. 2011;236:515-23.
 24. Hung NT, Lan NT, Lin YS, Lin CF, Lien LB, Huang KJ, dkk. Anti-platelet and Anti-Endothelial Cell Autoantibodies in Vietnamese Infants and Children with Dengue Hemorrhagic Fever. *Am. J. of*

- Infect. Dis. 2008;4(1):41-9.
25. Huang KJ, Lin YS, Liu HS, Yeh TM, Liu CC, Lei YH. Generation of Anti-platelet Autoantibody During Dengue Virus Infection. *Am. J. of Infect. Dis.* 2008;4(1):50-9.
 26. Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MT, Robles AM, dkk. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infection. *Clin Exp Immunol.* 2004; 138(2):299-303.
 27. Honda S, Saito M, Dimaano EM, Morales PA, Alonzo TG, Suarez LAC, dkk. Increased Phagocytosis of Platelet from Patients with Secondary Dengue Virus Infection by Human Macrophages. *Am.J.Med.Hyg.* 2009;80(5):841-5.
 28. Kalayanarooj S, Gibbons RV, Vaughn D, Green S, Nisalak A, Jarman RG, dkk. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *The J. of infectious diseases.* 2007;195(7):1014-7.
 29. Diana M, Soffro MAU, Farida H. Korelasi Antara Trombositopenia dengan Hemokonsentrasi Sebagai Faktor Predisposisi Terjadinya Syok pada Pasien Demam Berdarah Dengue Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang. [Thesis]. Semarang. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2007;10-12.
 30. Slofstra SH, Spek CA, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol J.* 2003; 4:295-9.