Literature Review **Open Access**

Trombositopenia pada Demam Berdarah Dengue

Risna Halim[1*], Mohamad Rifai[1]
[1]Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: risnamsyauqi@yahoo.com, Mobile number: +62 811415343

ABSTRAK

Latar Belakang: Demam berdarah adalah infeksi arboviral yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) yang termasuk dalam famili Flaviviridae. Empat serotipe DENV yang berbeda secara antigen dan genetik (DENV1-4) telah dideskripsikan bersirkulasi bersama di seluruh dunia dan menyebabkan infeksi pada manusia.
Isi: Pada tinjauan pustaka ini, akan dibahas mekanisme dan faktor risiko yang mendasari kejadian trombositopenia pada pasien DBD. Hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa pada pasien demam berdarah didapatkan 70,29% yang mengalami trombositopenia. Meskipun penyebab trombositopenia pada infeksi dengue belum sepenuhnya diketahui, ada dugaan bahwa DENV menyebabkan depresi sumsum tulang dengan menghambat fungsinya. Akibatnya kapasitas proliferasi sel hematopoietic berkurang, infeksi langsung megakaryosit oleh virus yang menyebabkan peningkatan kerusakan trombosit atau adanya antibodi yang ditujukan terhadap trombosit dan peningkatan konsumsi trombosit – interaksi antara trombosit dan sel endotel yang terinfeksi virus dengue.
Kesimpulan: Patofisiologi trombositopenia pada pasien DBD antara lain penurunan produksi trombosit akibat supresi sumsum tulang, meningkatnya destruksi trombosit dan pemakaian jumlah trombosit berlebih.

Kata kunci: Demam berdarah dengue; trombositopenia; *dengue virus*

Article history:
Received: 1 Januari 2023
Accepted: 13 September 2023
Published: 1 Juni 2024

Published by :
Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia
Phone:
+62822 9333 0002

Address:
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.
Email:
medicaljournal@umi.ac.id

ABSTRACT

Background: *Dengue fever is an arboviral infection caused by the dengue virus (DENV) which belongs to the Flaviviridae family. Four antigenically and genetically distinct DENV serotypes (DENV1-4) have been described to co-circulate worldwide and cause human infections.*
Content: *In this literature review, the mechanisms and risk factors underlying the occurrence of thrombocytopenia in dengue fever patients will be discussed. The results of the literature review showed that in dengue fever patients, 70.29% experienced thrombocytopenia. Although the mechanism that causes thrombocytopenia in dengue infection is not completely known, it is suspected that DENV causes depression of the bone marrow by inhibiting its function. As a result, the proliferative capacity of hematopoietic cells is reduced, direct infection of megakaryocytes by the virus which causes increased destruction of platelets or the presence of antibodies directed against platelets and increased platelets consumption – interaction between platelets and endothelial cells infected with dengue virus.*
Summary: *The pathophysiology of thrombocytopenia in DHF patients includes decreased platelet production due to bone marrow suppression, increased platelet destruction and use of excess platelets.*

Keywords*: Dengue haemorrhagic fever; thrombocytopenia; dengue virus*

PENDAHULUAN

Demam berdarah adalah infeksi arboviral yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) yang termasuk dalam famili Flaviviridae. Empat serotipe DENV yang berbeda secara antigen dan genetik (DENV1-4) telah dideskripsikan bersirkulasi bersama di seluruh dunia dan menyebabkan infeksi pada manusia. Infeksi ini menyebabkan spektrum manifestasi klinis yang luas, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga demam berdarah parah atau sindrom syok dengue (DSS) yang mengancam jiwa.[1] Demam berdarah merupakan penyakit hiperendemik di daerah beriklim tropis dan subtropis di seluruh dunia, terutama di daerah perkotaan dan semi perkotaan.[2]

Dalam beberapa tahun terakhir, menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2012 DBD telah menjadi masalah kesehatan global dan virus dengue telah menginfeksi sekitar 100 juta orang setiap tahun.[3] Di Indonesia, terjadi peningkatan signifikan terkait insidensi tahunan DBD dari 0,05 kasus per 100.000 orang/tahun pada tahun 1968 menjadi 77,96 kasus per 100.000 orang/tahun pada tahun 2016. Pada 2017, terdapat 59.047 kasus DBD dan 444 kematian terkait DBD dengan tingkat insiden 22,55 per 100.000 orang/tahun dan tingkat kematian 0,75%.[3] Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan bulan November 2020, saat ini kasus DBD tersebar di 472 kabupaten/kota di 34 propinsi. Sebanyak 377 kabupaten/kota (73,35%) telah mencapai *Incident Rate* (IR) kurang dari 49/100.000 penduduk. Proporsi kejadian DBD terbanyak pada usia 15 – 44 tahun (37,45%).[4]

Trombosit adalah komponen darah penting terlibat dalam proses koagulasi. Pada DBD, keadaan

trombositopenia selalu menjadi salah satu kriteria yang digunakan oleh pedoman WHO sebagai indikator potensial keparahan klinis. Dalam pedoman WHO terbaru tahun 2009, definisi tersebut secara umum menggambarkan penurunan jumlah trombosit secara cepat atau jumlah trombosit kurang dari 150.000 per mikroliter darah.[5,6] Pasien yang terinfeksi virus dengue (DENV) cenderung mengalami trombositopenia selama perjalanan infeksi yang membuat mereka rentan terhadap manifestasi perdarahan dan komplikasi lainnya.[7]

Dalam suatu penelitian yang melibatkan 26 penelitian yang menilai prevalensi trombositopenia pada pasien demam berdarah didapatkan 70,29% yang mengalami trombositopenia. Meskipun mekanisme yang menyebabkan trombositopenia pada infeksi dengue belum sepenuhnya diketahui, ada dugaan bahwa DENV menyebabkan depresi sumsum tulang dengan menghambat fungsinya sehingga mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoietik. Selain jumlahnya, fungsi trombosit juga mengalami gangguan. Penjelasan lain adalah infeksi langsung megakaryosit oleh virus yang menyebabkan peningkatan kerusakan trombosit atau adanya antibodi yang ditujukan terhadap trombosit. Mekanisme ketiga adalah peningkatan konsumsi trombosit dari interaksi antara trombosit dan sel endotel yang terinfeksi virus dengue yang ditunjukkan secara in vitro dan menunjukkan bahwa beberapa sel endotel yang terkena demam berdarah mungkin mendorong perlekatan dan lisis trombosit.[7,8,9]

Pada tinjauan pustaka ini, akan dibahas mekanisme dan faktor risiko yang mendasari kejadian trombositopenia pada pasien DBD.

PATOFISIOLOGI DEMAM BERDARAH DENGUE

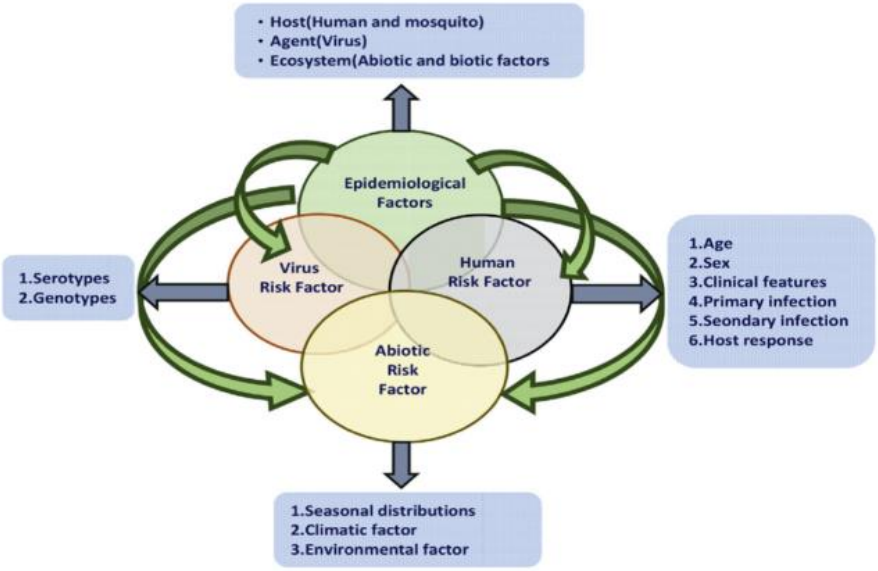
Patogenesis infeksi virus dengue dan manifestasi demam berdarah sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Ciri patofisiologi DBD adalah kebocoran plasma dan gangguan hemostasis. Infeksi primer diartikan sebagai infeksi awal atau pertama dengan serotipe tertentu. Sebagian besar infeksi primer biasanya tidak menunjukkan gejala atau bermanifestasi sebagai penyakit demam ringan, meskipun infeksi ini juga dapat menyebabkan demam berdarah pada beberapa pasien, terutama pada bayi yang lahir dari ibu yang kebal DENV. Infeksi selanjutnya dengan serotipe berbeda dikenal sebagai infeksi dengue sekunder dan dapat menyebabkan manifestasi klinis yang parah seperti demam berdarah dengue (DBD) atau sindrom syok dengue (DSS). Setelah terinfeksi serotipe tertentu, seseorang kebal terhadap infeksi ulang dengan serotipe yang sama. Namun, infeksi dengan serotipe yang berbeda dapat terjadi kemudian, karena imunitas heterolog berumur pendek.[10,11]

Gambar 1. Interaksi yang kompleks antara faktor virus dan inang dalam patogenesis infeksi virus dengue.[10]

Patogenesis demam berdarah disebabkan oleh berbagai faktor virus dan inang seperti antigen virus protein non-struktural 1 (NS1), variasi genom DENV, RNA subgenomik, peningkatan ketergantungan antibodi (ADE), sel T reaktif silang memori, anti-DENV. Antibodi NS1 dan autoimunitas. Manifestasi demam berdarah yang parah pada manusia terutama disebabkan oleh efek sinergis dari semua faktor yang disebutkan di atas. Berbagai faktor yang berperan dalam patogenesis infeksi virus dengue ditunjukkan pada Gambar 1.[10,11]

Faktor risiko yang disebutkan saat ini berkorelasi dengan DBD terdiri dari virulensi virus, kekebalan tubuh, badai sitokin, perubahan profil lipid, respons autoimun,faktor genetik pejamu,bakteremia yang disebabkan oleh Staphylococcus aureus dan lain-lain. Pada gambar 2 diperlihatkan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian

DBD.[12]



Gambar 2. faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian DBD.[12]

TROMBOSITOPENIA PADA DBD

Trombosit adalah sel kecil berinti yang bersirkulasi dalam darah selama kurang lebih 7 hingga 10 hari setelah terbentuk. Peran fisiologis utama mereka adalah hemostasis, membentuk bekuan darah (trombus) untuk menjaga integritas pembuluh darah. Trombosit berasal dari megakariosit, yaitu sel poliploid raksasa yang berada di sumsum tulang dan terbentuk dari sel induk hematopoietik. Megakariosit mengembangkan proplatelet yang melepaskan banyak trombosit ke dalam aliran darah, setelah pematangan endoplasma. Pada individu dengan fungsi sumsum tulang normal, trombosit bersirkulasi antara 150 hingga 450 × 109/L.[13,14]

Jumlah trombosit pada DBD/DD menunjukkan penurunan yang signifikan pada hari ke-4 sakit. Beberapa penelitian melaporkan bahwa DBD pada orang dewasa tanpa syok, jumlah trombosit menurun pada hari ke-3 sampai hari ke-7 sakit dan mencapai tingkat normal pada hari ke-8 atau ke-9.[13]

Walaupun belum ada bukti pasti penyebab trombositopenia pada penyakit DBD, ada beberapa mekanisme yang dianggap berperan terdiri dari penurunan produksi trombosit akibat supresi sumsum tulang, meningkatnya destruksi trombosit dan pemakaian jumlah trombosit berlebih:

Penurunan Produksi Trombosit Akibat Supresi Sumsum Tulang

Mekanisme pasti yang mendasari penekanan sumsum tulang akibat DENV selama fase akut masih belum jelas. Namun, ada tiga faktor utama yang diduga: (1) lesi langsung sel progenitor oleh DENV; (2) sel

stroma yang terinfeksi; (3) perubahan regulasi sumsum tulang. Trombopoietin (TPO) adalah sitokin yang secara spesifik mengatur megakaryocytopoiesis dan produksi trombosit dengan mengaktifkan reseptor TPO c-MPL (myeloproliferative leukemia virus onkogen). Oleh karena itu, TPO meningkat ketika produksi trombosit menurun, kadar TPO serum dapat menjadi indikator megakariositopoiesis yang berguna pada demam berdarah. Faktanya, kadar TPO meningkat secara signifikan pada pasien DENV dewasa dimana trombosit dalam sirkulasi sangat berkurang dan kadar TPO berbanding terbalik dengan jumlah trombosit. [13,15]

Peningkatan Penghancuran Trombosit

Trombositopenia juga mungkin disebabkan oleh (1) konsumsi trombosit selama proses koagulopati yang sedang berlangsung, (2) aktivasi sistem komplemen atau (3) peningkatan sekuestrasi perifer. Telah ditunjukkan secara in vitro bahwa trombosit mengalami peningkatan fagositosis oleh makrofag pada pasien dengan infeksi DENV sekunder. Hal ini juga telah dibuktikan bahwa pasien DENV mengembangkan antibodi anti-platelet dari isotipe IgM. Khususnya, titer IgM antiplatelet dalam serum pasien lebih tinggi pada DBD/DSS dibandingkan dengan DD. Antibodi anti-trombosit menyebabkan lisis trombosit, yang diukur menggunakan uji aktivitas laktat dehidrogenase. Sesuai dengan peningkatan titer IgM, serum DBD/DSS menyebabkan peningkatan lisis trombosit dibandingkan serum pasien DF. Selain itu, sitotoksisitas jauh lebih tinggi dengan adanya komplemen. Autoantibodi terhadap sel endotel dan molekul terkait pembekuan darah juga telah diidentifikasi. Faktanya, mimikri molekuler antara trombosit, sel endotel, atau molekul pembekuan darah dan protein NS1, prM, dan E virus dengue dapat menjelaskan reaktivitas silang antibodi anti-NS1, anti-prM, atau anti-E terhadap protein inang dan berperan dalam proses pembekuan darah. peranan dalam patogenesis penyakit. Antibodi reaktif silang dapat menyebabkan disfungsi trombosit, kerusakan sel endotel, defek koagulasi, dan aktivasi makrofag, yang mungkin berkontribusi terhadap beberapa gambaran klinis DBD.[13,15]

Pemakaian Jumlah Trombosit Berlebih

Selain karena peningkatan pemakaian trombosit, pada fase akut infeksi virus dengue sekunder, parameter koagulasi seperti jumlah platelet dan aktivasi partial thromboplastin time (aPTT) atau parameter fibrinolisis dari tPA dan PAI-1 mengalami perubahan. Waktu tromboplastin parsial teraktivasi memanjang sementara itu tPA juga meningkat. Hal tersebut menyebabkan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis terjadi secara bersamaan. Aktivasi koagulasi dan fibrinolisis bersamaan ini jauh lebih parah pada pasien DBD dibanding pasien DD. Jika keadaan ini berkelanjutan maka akan terjadi DIC pada pasien DBD. Pada keadaan DIC menggambarkan keadaan kecepatan konsumsi faktor koagulan atau trombosit melebihi kemampuan tubuh untuk mensintesis faktor tersebut.[13,15]

HUBUNGAN KADAR TROMBOSIT DAN KOMPLIKASI PADA PASIEN DBD

Beberapa mekanisme telah dijelaskan terlibat dalam terjadinya trombositopenia dan disfungsi trombosit pada demam berdarah, yang menunjukkan kompleksitas imunopatogenesis demam berdarah. Pasien dengan jumlah trombosit yang lebih rendah ditemukan memiliki peluang lebih tinggi untuk mengalami komplikasi. Dalam suatu penelitian, terdapat korelasi positif antara jumlah trombosit dan komplikasi. Ketika jumlah trombosit menurun, risiko komplikasi meningkat pada hasil klinis demam berdarah.[16]

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Redkar et al. (2018) yang bertujuan untuk mempelajari profil klinis pasien yang mengalami demam berdarah dengan trombositopenia dan menilai hasil akhir pasien sehubungan dengan tingkat keparahan trombositopenia pada demam berdarah dan kondisi medis penyerta yang terkait didapatkan bahwa dari 127 pasien yang terdaftar, kecenderungan perdarahan terdapat pada 26 (20,47%) pasien. Komplikasi lain seperti gagal hati pada 7 (5,51%) pasien, gagal ginjal pada 12 (9,44%) pasien, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) pada 9 (7,08%) pasien & Sindrom Disfungsi Multi Organ (MODS) diamati pada 7 pasien. (5,51%) pasien. Secara keseluruhan 7 (5,51%) pasien meninggal selama dirawat di bangsal dimana MODS dengan koagulasi intravaskular diseminata (DIC) (71%). DIC adalah penyebab kematian paling umum diikuti oleh ARDS. Berdasarkan hal tersebut, trombositopenia berat ditemukan berhubungan dengan syok, kecenderungan perdarahan, anemia, gagal ginjal, gangguan hati berat, dan ARDS.[16,17]

Dengan demikian, trombositopenia dapat digunakan sebagai prediktor komplikasi pada pasien demam berdarah. Oleh karena itu, pemantauan klinis dan laboratorium pada pasien DBD untuk mengetahui manifestasi hemoragik dan trombositopenia yang nyata sangat dianjurkan. [16,17]

KESIMPULAN

Demam berdarah adalah infeksi arboviral yang disebabkan oleh virus dengue (DENV). Infeksi ini menyebabkan spektrum manifestasi klinis yang luas, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga demam berdarah parah atau sindrom syok dengue (DSS) yang mengancam jiwa. Pasien yang terinfeksi virus dengue (DENV) cenderung mengalami trombositopenia selama perjalanan infeksi yang membuat mereka rentan terhadap manifestasi perdarahan dan komplikasi lainnya. Trombositopenia dapat digunakan sebagai prediktor komplikasi pada pasien demam berdarah. Patofisiologi trombositopenia pada pasien DBD antara lain

penurunan produksi trombosit akibat supresi sumsum tulang, meningkatnya destruksi trombosit dan pemakaian jumlah trombosit berlebih.

Konflik Kepentingan

Tidak ada.

Sumber Dana

Tidak ada.

Ucapan Terima Kasih

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):1-10. doi:10.1186/s40249-021-00908-2
2. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2022;22(1):9-13. doi:10.7861/clinmed.2021-0791
3. Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Sasmono RT, Imrie A. Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: Analysis of five decades data from the National Disease Surveillance. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):4-9. doi:10.1186/s13104-019-4379-9
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Data DBD Indonesia. *Kementeri Kesehat Republik Indones*. Published online 2021:30.
5. Diagnosis GFOR. Recommendations for Treatment. *WHO dengue Guidel 2009*. 2021;41(1):29-29. doi:10.1176/pn.41.1.0029b
6. Boo YL, Lim SY, P'ng HS, Liam CCK, Huan NC. Persistent thrombocytopenia following dengue fever: What should we do? *Malaysian Fam Physician*. 2019;14(3):71-73.
7. Castilho BM, Silva MT, Freitas ARR, Fulone I, Lopes LC. Factors associated with thrombocytopenia in patients with dengue fever: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e035120. doi:10.1136/bmjopen-2019-035120
8. Adane T, Getawa S. Coagulation abnormalities in dengue fever infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):1-16. doi:10.1371/journal.pntd.0009666
9. Patel MK, Patel HJ. Assessment of clinical and hematological profile in dengue fever. *Int J Adv Med*. 2020;7(9):1418. doi:10.18203/2349-3933.ijam20203608
10. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. 2021;78(1):17-32. doi:10.1007/s00284-020-02284-w
11. Sugianto NA. Pathophysiology of Dengue Haemorrhagic Fever. *World J Pharm Sci*. 2021;10(14):218-223. doi:10.20959/wjpr202114-22382
12. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):963-978. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.007
13. Raadsen M, du Toit J, Langerak T, van Bussel B, van Gorp E, Goeijenbier M. Thrombocytopenia in virus infections. *J Clin Med*. 2021;10(4):1-33. doi:10.3390/jcm10040877
14. Vinholt PJ. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease. *Clin Chem Lab Med*. Published online 2019:1-10. doi:10.1515/cclm-2019-0380
15. Archuleta S, Chia PY, Wei Y, et al. Predictors and clinical outcomes of poor platelet recovery in adult dengue with thrombocytopenia: A multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):383-389. doi:10.1093/cid/ciz850

16. Chopra S, Bansal P, Bansal P. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research |Vol. 8|Issue 1|. *J Adv Med Dent Scie Res*. 2020;8(1):184-186. doi:10.21276/jamdsr
17. Redkar N, Sarate N, P. "To evaluate outcome of thrombocytopenia with Dengue Fever." 2018;8(10):11-17.