

# Leukopenia Sebagai Prediktor Perburukan Trombositopenia pada Penderita Demam Dengue di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat Periode Januari-Desember 2016

Aulannisa Handayani, Joko Anggoro, Yunita Sabrina

## Abstrak

**Latar belakang:** Demam Dengue merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus Dengue. Tingkat keparahan penyakit Dengue biasanya terlihat pada awal fase kritis. Pada fase ini sering terjadi kebocoran plasma yang didahului oleh leukopenia secara progresif dan diikuti dengan trombositopenia secara cepat.

**Tujuan:** Untuk mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor perburukan trombositopenia pada penderita demam Dengue di Rumah Sakit Umum daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat Periode Januari-Desember 2016.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data rekam medis pasien. Terdapat 380 pasien yang menderita demam Dengue di RSUD Provinsi NTB pada bulan Januari–Desember 2016. Sampel penelitian sebanyak 57 orang didapatkan dengan *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

**Hasil:** Berdasarkan uji *Chi-square* diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia ( $p=0,001$ ), sehingga leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada pasien demam Dengue.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam Dengue.

## Katakunci

leukopenia, perburukan trombositopenia, demam Dengue

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*e-mail: jk.anggoro@yahoo.co.id

## 1. Pendahuluan

Penyakit Dengue merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus Dengue dalam bentuk empat serotipe yang berbeda. Sebanyak 1,8 miliar dari populasi berisiko terkena virus Dengue tinggal di beberapa negara Asia Tenggara dan Kawasan Pasifik Barat.<sup>1</sup> Diperkirakan terjadi sekitar 50 juta infeksi Dengue setiap tahunnya, terutama di negara-negara yang merupakan daerah endemik Dengue, yakni negara-negara yang berada di wilayah tropis dan zona khatulistiwa, seperti di Myanmar, Sri Lanka, Thailand Indonesia dan Timor-Leste.<sup>2</sup>

Di Indonesia Demam Berdarah Dengue (DBD) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat selama 41 tahun terakhir. Sejak tahun 1968 telah terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang endemis DBD. Pada tahun 2013 dilaporkan sebanyak 112.511 kasus penderita DBD dengan jumlah kematian 871 orang. Jumlah angka kesakitan 45,85 per 100.000 penduduk dan angka kematian sebanyak 0,77%.<sup>3,4</sup>

Di Provinsi Nusa Tenggara Barat, kasus Dengue tertinggi terjadi di Kabupaten Bima dengan prevalensi 0,1-6,6%. Hal ini dikarenakan penyebaran demam Dengue kini tidak terbatas di daerah perkotaan, melainkan sudah meluas ke wilayah rural. Jika dibandingkan dengan prevalensi nasional yang sebesar 0,6%, maka angka prevalensi demam Dengue di Nusa Tenggara Barat berada di atas rata-rata nasional.<sup>5</sup>

Virus Dengue dapat menyebabkan infeksi yang bersifat asimtomatik maupun simtomatik dengan gejala ringan hingga berat. Setelah masa inkubasi, penyakit ini timbul secara mendadak dan diikuti oleh tiga fase, antara lain fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan. Ketiga fase tersebut memiliki indikator berbeda untuk membantu menegakkan diagnosis serta memantau perkembangan penyakit Dengue.<sup>6</sup>

Fase demam berlangsung akut selama 2-7 hari yang ditandai dengan penurunan jumlah leukosit (leukopenia) ( $WBC \leq 5.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$ ) dan uji tourniquet positif. Oleh karena itu, indikator yang dapat digunakan adalah jumlah leukosit.<sup>7,8</sup> Setelah fase demam berakhir, selan-

jutnya pasien Dengue memasuki fase kritis (hari ke 3-8) yang ditandai dengan terjadinya kebocoran plasma. Indikator yang digunakan untuk mengetahui terjadinya kebocoran plasma pada fase ini yaitu jumlah trombosit dan nilai hematokrit. Bukti lain dari kebocoran plasma yaitu terjadinya penurunan albumin serum ( $<3,5$  g/dL) dan serum kolesterol non-puasa ( $<100$  mg/dL).<sup>7-9</sup>

Hitung darah lengkap merupakan bagian penting dari pemeriksaan diagnostik pasien demam Dengue. Menurut kriteria WHO (2012) terdapat beberapa hasil pemeriksaan darah seperti leukosit, trombosit, dan hematokrit yang berperan penting dalam perjalanan klinis infeksi Dengue.<sup>10</sup>

Tingkat keparahan penyakit Dengue biasanya hanya akan terlihat pada awal fase kritis (pada hari ke-3). Pada fase ini sering terjadi terjadi kebocoran plasma yang didahului oleh leukopenia secara progresif dan diikuti dengan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) secara cepat.<sup>6</sup> Leukopenia secara signifikan akan terlihat pada akhir fase demam (hari ke-3) dan mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun. Trombositopenia umumnya mengikuti leukopenia dan mencapai puncaknya bersamaan dengan turunnya demam.<sup>8,11</sup>

Indikator perkembangan penyakit Dengue umumnya dinilai dari kondisi klinis pasien, jumlah trombosit dan nilai hematokrit. Jumlah leukosit seringkali diabaikan walaupun pada infeksi virus biasanya disertai dengan leukopenia. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor terhadap perburukan trombositopenia pada penderita demam Dengue.

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data rekam medis pasien Dengue yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD Provinsi NTB pada periode bulan Januari–Desember 2016. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien Dengue yang menjalani tes darah lengkap periode Januari-Desember 2016 lebih dari satu kali, berusia  $\geq 17$  tahun, dan mengalami trombositopenia. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu rekam medis dengan hasil pemeriksaan laboratorium kurang dari 2 kali.

Pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling* hingga diperoleh sampel penelitian sebanyak 57 subjek berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi variabel bebas yaitu penurunan kadar leukosit (leukopenia), serta variabel terikat yaitu perburukan trombositopenia.

Pada penelitian ini, leukopenia didefinisikan sebagai jumlah leukosit  $<4.000/\mu\text{L}$  dan perburukan trombositopenia didefinisikan sebagai penurunan jumlah trombosit dalam 24 jam setelah pemeriksaan sebelumnya. Data dianalisis secara bivariat dengan menggunakan analisis bivariat uji komparatif kategorik tidak berpasangan, yakni uji *Chi-Square*. Tingkat kemaknaan statistik yang digunakan adalah  $p=0,05$ .

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Karakteristik Subjek

Sampel yang digunakan merupakan semua pasien Dengue yang menjalani rawat inap dan mengalami trombositopenia pada pemeriksaan laboratorium, yakni sebanyak 57 subjek dengan jumlah 32 laki-laki (56,14%) dan 25 perempuan (43,86%). Berdasarkan hari demam dapat diketahui bahwa subjek terbanyak yang berkunjung ke rumah sakit yakni pada hari ke-4 dan ke-6 dengan jumlah subjek 15 subjek (26,31%) (Tabel 1).

Berdasarkan jumlah leukosit pada saat trombositopenia terdeteksi pertama kali didapatkan sebanyak 33 subjek (57,9%) mengalami leukopenia dengan jumlah 15 laki-laki (26,3%) dan 18 perempuan (31,6%). Sedangkan jumlah subjek yang tidak mengalami leukopenia sebanyak 24 subjek (42,1%) dengan jumlah 16 laki-laki (28,1%) dan 8 perempuan (14,0%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	n (%)
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	32 (56,14)
Perempuan	25 (43,86)
<b>Jumlah Hari Demam</b>	
3 hari	5 (8,78)
4 hari	15 (26,31)
5 hari	11 (19,29)
6 hari	15 (26,31)
7 hari	5 (8,78)
8 hari	5 (8,78)
9 hari	1 (1,75)
<b>Leukopenia</b>	
Ya	33 (57,9)
Tidak	24 (42,1)
<b>Perburukan Trombositopenia</b>	
Ya	38 (66,7)
Tidak	19 (33,3)

Subjek yang mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 38 (66,7%) dengan jumlah 22 laki-laki (38,6%) dan 16 perempuan (28,1%). Perburukan trombositopenia diartikan sebagai trombositopenia yang mengalami penurunan dalam waktu 24 jam setelah terdiagnosa trombositopenia pada saat pemeriksaan awal laboratorium. Sedangkan jumlah subjek yang tidak mengalami perburukan sebanyak 19 (33,3%) dengan jumlah 10 laki-laki (17,5%) dan 9 perempuan (15,8%).

### 3.2 Hasil Uji *Chi Square* antara Leukopenia dengan Perburukan Trombositopenia

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis uji *Chi-Square* dengan variabel Jumlah Leukosit dan Perburukan Trombositopenia. Jumlah subjek yang mengalami perburukan trombositopenia paling banyak mengalami leukopenia dengan jumlah 28 (49,2%), sedangkan subjek yang tidak mengalami leukopenia dengan perburukan trombositopenia sebanyak 10 orang (17,5%). Adapun subjek

**Tabel 2.** Hasil Uji Chi Square antara Leukopenia dengan Perburukan Trombositopenia

	Perburukan Trombositopenia, n(%)		Signifikansi (p)
	Ya	Tidak	
<b>Leukopenia</b>			0,001
Ya	28 (49,2)	5 (8,8)	
Tidak	10 (17,5)	14 (24,5)	
<b>Total</b>	38 (66,7)	19 (33,3)	

leukopenia yang tidak mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 5 orang (8,8%). Sampel yang tidak mengalami leukopenia dan tidak mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 14 orang (24,5).

Berdasarkan hasil *uji chi square* didapatkan nilai  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat signifikansi antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia, sehingga leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam Dengue.

#### 4. Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian berjumlah 57 pasien Dengue yang menjalani rawat inap di RSUP NTB yang berusia  $\geq 17$  tahun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor terhadap perburukan trombositopenia pada penderita demam Dengue. Sampel yang digunakan merupakan semua pasien Dengue yang mengalami trombositopenia pada pemeriksaan laboratorium pertama, yakni sebanyak 57 dengan jumlah 32 laki-laki (56,1%) dan 25 perempuan (43,9%). Terlihat bahwa persentase subjek laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 1,2 : 1. Hal tersebut serupa dengan penelitian lainnya yang memperlihatkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan seperti yang dilaporkan oleh Rasyada (2014) dengan perbandingan 1,6 : 1.<sup>12</sup>

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa sebagian besar pasien mulai masuk rumah sakit pada sekitar hari ke 3-8 demam. Sampel terbanyak yang berkunjung ke rumah sakit yakni pada hari ke-4 dan ke-6 dengan jumlah masing-masing 15 subjek (26,31%). Hal tersebut serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Ho et al (2013) di Rumah sakit Cheng Kung pada periode Januari – Desember 2007, dimana kebanyakan pasien Dengue mulai masuk rumah sakit yakni pada hari ke-4 demam.<sup>1</sup> Menurut WHO (2012) hari ke 3-8 merupakan fase kritis dari demam Dengue. Adapun fase kritis ditandai dengan kebocoran plasma dan leukopenia secara progresif yang diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat.<sup>6</sup>

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 57 subjek penelitian terdapat 33 subjek (57,9%) yang mengalami leukopenia, jumlah ini lebih banyak daripada jumlah subjek yang tidak mengalami leukopenia, yakni sebanyak 24 subjek (42,1%). Sebelumnya telah dijelaskan pada infeksi virus umumnya akan disertai leukopenia. Salah satu penyebab terjadinya leukopenia pada infeksi virus Dengue yaitu adanya penekanan sumsum tulang

sebagai akibat dari proses penekanan virus secara langsung, ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.<sup>13</sup> Pada akhir fase demam (hari ke-3) biasanya akan terjadi leukopenia secara signifikan. Pada penelitian ini tidak semua subjek mengalami leukopenia, hal ini sama seperti hasil yang diperoleh Masihor *et al.* (2013). Pada penelitiannya tersebut didapatkan jumlah pasien leukopenia sebanyak 26,8% dan yang tidak mengalami leukopenia sebanyak 73,2%.<sup>14</sup>

Menurut teori, leukopenia biasanya diikuti oleh trombositopenia pada demam Dengue. Perubahan pada jumlah sel darah putih (leukopenia) berguna untuk memprediksi periode kritis dari kebocoran plasma yang nantinya akan menyebabkan terjadinya trombositopenia.<sup>10</sup> Trombositopenia memiliki peran penting dalam patogenesis infeksi Dengue. Jumlah trombosit pada pasien infeksi Dengue mengalami penurunan pada hari ke tiga hingga hari ke tujuh dan mencapai normal kembali pada hari ke delapan atau sembilan. Trombositopenia pada infeksi Dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi trombosit dan pemendekan masa hidup trombosit.<sup>14</sup>

Dari keseluruhan subjek yang mengalami trombositopenia, terdapat subjek yang mengalami perburukan dan yang tidak mengalami perburukan trombositopenia. Perburukan trombositopenia diartikan sebagai trombositopenia yang mengalami penurunan dalam waktu 24 jam setelah terdiagnosa trombositopenia pada saat pemeriksaan awal laboratorium. Pada tabel 4 didapatkan jumlah subjek yang mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 38 subjek (65,51%). Sedangkan, jumlah subjek yang tidak mengalami perburukan sebanyak 19 subjek (34,48%). Peneliti belum menemukan penelitian sebelumnya mengenai perburukan trombositopenia pada demam Dengue.

Uji statistik (*uji Chi-square*) dilakukan untuk menganalisa hubungan antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia. Dari hasil uji tersebut diperoleh  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ) yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia. Dengan hasil tersebut leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam Dengue. Terdapat penelitian sebelumnya yang menggunakan leukopenia sebagai prediktor Sindrom Syok Dengue (SSD) pada anak demam Dengue.<sup>8</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa leukopenia tidak hanya dapat dijadikan sebagai prediktor pada SSD, melainkan dapat juga dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia.

Penelitian ini tidak lepas dari berbagai kelemahan karena peneliti tidak mengendalikan faktor-faktor lain

yang diduga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan leukosit dan trombosit pasien. Faktor-faktor tersebut meliputi waktu pemeriksaan darah di laboratorium yang tidak seragam, adanya riwayat penyakit lain, imunitas pasien, serta jenis obat-obatan yang.<sup>15-17</sup>

## 5. Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam Dengue.

## Daftar Pustaka

1. Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *Journal of Biomedical Science*. 2013;20(1):75.
2. World Health Organization. *Dengue: Guidelines for Diagnosis Treatment Prevention and Control (New Edition 2009)*. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan. *Buletin Jendela Epidemiologi Demam Berdarah Dengue*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2010. Available from: <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/buletin/buletin-dbd.pdf>.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia tahun 2013*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan. *Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nusa Tenggara Barat*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2007.
6. World HO, et al. *Handbook for clinical management of dengue*. Handbook for clinical management of dengue. 2012; Available from: [http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook\\_for\\_clinical\\_management\\_of\\_dengue.pdf](http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook_for_clinical_management_of_dengue.pdf).
7. Kalayanarooj S. Clinical manifestations and management of dengue/DHF/DSS. *Tropical medicine and health*. 2011;39(4 SUPPLEMENT):S83-S87.
8. Risniati Y, Tarigan LH, Tjitra E. Leukopenia sebagai Prediktor terjadinya Sindrom Syok Dengue pada Anak dengan Demam Berdarah Dengue di RSPI. Prof. dr. Sulianti Saroso. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2011;21(3). Available from: <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/mpk/article/view/85>.
9. Srilanka Epidemiological Unit. *Guidelines on Management of Dengue Fever & Dengue Haemorrhagic Fever In Adults*. 2010; Available from: <http://www.epid.gov.lk>.
10. Nusa KC, Mantik MF, Rampengan N. Hubungan Ratio Neurtofil dan Limfosit pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue. *e-Clinic*. 2015;3(1).
11. Gurugama P, Garg P, Perera J, Wijewickrama A, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Indian journal of dermatology*. 2010;55(1):68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856379/#!po=67.1429>.
12. Rasyada A, Nasrul E, Edward Z. Hubungan Nilai Hematokrit Terhadap Jumlah Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014;3(3).
13. Rena NMRA, Utama S, Parwati T. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *Jurnal Penyakit Dalam*. 2009;10(3):218-225. Available from: <http://ojs.unud.ac.id/index.php/jim/article/view/3932>.
14. Masihor JJ, Mantik MF, Memah M, Mongan AE. Hubungan Jumlah Trombosit dan Jumlah Leukosit pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue. *Jurnal e-Biomedik*. 2013;1(1).
15. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017.
16. Fauci AS, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. vol. 2. McGraw-Hill, Medical Publishing Division New York; 2008.
17. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *American family physician*. 2012;85(6).