
KADAR THROMBOSPONDIN-1 PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE

Irmasari Ismail¹, Mansyur Arif², Ruland Pakasi³, Azzaky^{4*}, Neila Sulung⁵, Amrizal Arief⁶

^{1,2,3}Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

⁴KSM Penyakit Dalam RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

⁵Universitas Fort De Kock Bukittinggi

⁶Universitas Baiturrahmah

*Email Korespondensi: azzaky_86@ymail.com⁴

Submitted :04-10-2021, Reviewed:03-12-2021, Accepted: 07-12-2021

DOI: <http://doi.org/10.22216/endurance.v6i3.609>

ABSTRACT

Bleeding in patients with Dengue Hemorrhagic Fever occurs due to platelet aggregation and impaired platelet function. Thrombospondin-1 is one of the proteins contained in the alpha granules of platelets which plays a role in the process of binding to the surface of platelets which allows aggregation, interaction with fibrinogen, fibrin and causes the formation of hemostatic plugs. Evaluating thrombospondin-1 levels in patients with Dengue Hemorrhagic Fever. The study was conducted in a cross sectional manner on patients with Dengue Hemorrhagic Fever who underwent treatment at BLU Dr. Hospital. Wahidin Sudirohusodo and RSUD Labuang Baji Makassar for the period October 2009 - January 2010. Data were analyzed using the Independent sample T test and Pearson correlation test. The sample was 55 people, with an age range of 17-45 years and divided into three groups, namely control (n=20), DHF grade I (n=21) and DHF grade II (n= 14). The mean levels of TSP-1 in control, grade I DHF and grade II DHF were 28747.5 ± 6539.23 ng/ml, 6479.71 ± 3950.33 ng/ml and 3838 ± 2931.71 ng/ml, respectively. The results of the Independent sample T test showed that there was a significant difference in TSP-1 levels between DHF grade I and DHF grade II. This study also showed a significant difference in TSP-1 levels in DHF grade I, DHF grade II compared to controls. The results of the Pearson correlation test showed a positive correlation of decreased levels of TSP-1 with a decrease in platelet count. TSP-1 levels can be used as a marker of the severity of bleeding in DHF.

Keywords: Thrombospondin-1, DHF grade I, DHF grade II

ABSTRAK

Perdarahan pada penderita Demam Berdarah Dengue terjadi akibat agregasi trombosit dan gangguan fungsi trombosit. Thrombospondin-1 adalah salah satu protein yang terdapat dalam granula alfa trombosit yang berperan dalam proses pengikatan ke permukaan trombosit yang memungkinkan terjadinya agregasi, interaksi dengan fibrinogen, fibrin dan menyebabkan pembentukan hemostatic plug. Mengevaluasi kadar thrombospondin-1 pada penderita Demam Berdarah Dengue. Tujuan Penelitian ini untuk perbedaan bermakna kadar TSP-1 antara DBD derajat I dengan DBD derajat II. Penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar TSP-1 pada DBD derajat I Penelitian dilakukan secara cross sectional pada penderita Demam Berdarah Dengue yang menjalani perawatan di BLU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSUD Labuang Baji Makassar periode Oktober 2009 - Januari 2010. Data dianalisis dengan uji

Independent sample T test dan uji korelasi Pearson. Sampel sebanyak 55 orang, dengan rentang umur 17- 45 tahun dan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kontrol (n=20), DBD derajat I (n=21) dan DBD derajat II (n= 14). Rerata kadar TSP-1 pada kontrol, DBD derajat I dan DBD derajat II masing-masing $28747,5 \pm 6539,23$ ng/ml, $6479,71 \pm 3950,33$ ng/ml dan $3838 \pm 2931,71$ ng/ml. Hasil uji Independent sample T test menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar TSP-1 antara DBD derajat I dengan DBD derajat II. Kesimpulan penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar TSP-1 pada DBD derajat I, DBD derajat II dibandingkan dengan kontrol. Hasil uji Pearson correlation menunjukkan korelasi positif penurunan kadar TSP-1 dengan penurunan jumlah trombosit. Kadar TSP-1 dapat digunakan sebagai petanda beratnya perdarahan pada DBD.

Kata kunci : *Thrombospondin-1, DBD derajat I, DBD derajat II*

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu penyakit menular yang sering menimbulkan wabah dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. Di Indonesia DBD pertama kali dilaporkan pada tahun 1968 di Surabaya. Sejak saat itu DBD cenderung menyebar ke seluruh Indonesia dan mencapai puncaknya pada tahun 1988 dengan *insidens rate* mencapai 13.45 % per 100.000 penduduk (Siregar, 2004). Sejak pertama kali ditemukan, jumlah kasus menunjukkan kecenderungan meningkat dalam jumlah maupun luas wilayah yang terjangkau dan secara sporadic selalu terjadi kejadian luar biasa setiap tahun.

Infeksi virus dengue pada penderita DBD mengakibatkan pembentukan kompleks antigen-antibodi, selain mengaktivasi sistem komplemen, juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Kedua faktor tersebut akan menyebabkan perdarahan pada DBD. Agregasi trombosit terjadi akibat perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit mengakibatkan pengeluaran adenosin difosfat (ADP), sehingga trombosit melekat satu sama lain. Hal ini akan menyebabkan trombosit dihancurkan oleh

retikulo endotelial sistem (RES) sehingga terjadi trombositopenia.

Agregasi trombosit ini juga mengakibatkan gangguan fungsi trombosit. Berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) 1997, diagnosis DBD ditegakkan bila terdapat gejala demam akut 2-7 hari, terdapat minimal satu manifestasi perdarahan yang dapat berupa uji bendung positif, peteki, ekimosis atau purpura, perdarahan mukosa (epistaksis), hematemesis atau melena, trombositopenia, terdapat minimal satu tanda kebocoran plasma yaitu efusi pleura, asites atau peningkatan hematokrit > 20 % dibandingkan standar (Chen, 2009).

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan. Ada beberapa sistem yang berperan dalam hemostasis yaitu sistem vaskuler, trombosit dan pembekuan darah. Trombosit mempunyai peran penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit melalui proses adhesi, agregasi dan reaksi pelepasan (Oesman, 2007). Jika terjadi gangguan pada fungsi trombosit, maka akan meningkatkan risiko gangguan fragilitas vaskuler yang mengarah ke terjadinya perdarahan.

Thrombospondin (TSP) yang terdapat dalam granula alfa trombosit merupakan

protein multifungsi yang berhubungan dengan membran trombosit. Pelepasan TSP dari granula alfa trombosit saat aktivasi trombosit menyebabkan pengikatan TSP ke permukaan trombosit, memungkinkan terjadinya agregasi dan multimerisasi TSP, interaksi dengan fibrinogen, fibrin dan menyebabkan terbentuknya *hemostatic plug* (Noisakran, 2008).

TSP-1 yang merupakan famili TSP disintesis oleh sel endotel vaskuler, sel otot polos, fibroblast dan matriks dinding pembuluh darah. Struktur multidomain kompleks memungkinkan TSP-1 berinteraksi dengan banyak *cell-adhesive receptor* termasuk *Cluster of Differentiation 36* (CD36), beberapa integrin dan glikoprotein (Gp) Ib/IX/V, heparan sulfat seperti glikoprotein adhesive lain termasuk fibrinogen, *Von Willebrand Factor* (VWF), laminin, fibronectin dan kolagen (Sacher, 2006).

Jika pembuluh darah arteri mengalami luka, trombosit dengan cepat dimobilisasi ke sepanjang kerusakan pembuluh darah melalui interaksi yang *reversibel* antara reseptor Gp Ib/IX/V dengan VWF yang terdapat pada permukaan subendotel. Setelah proses adhesi, interaksi VWF dengan reseptor GpIb memicu signal intraseluler yang menyebabkan aktivasi trombosit yang akan meningkatkan afinitas integrin trombosit terhadap protein matriks adhesive seperti fibronectin, laminin dan kolagen. Glikoprotein (Gp) VI selanjutnya akan mengaktivasi trombosit melalui ikatan dengan kolagen dan CD36 akan berinteraksi dengan kolagen dan thrombospondin. *Fibrinogen cross-links* mengaktivasi trombosit untuk beragregasi dengan adanya ikatan terhadap integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$.

Tujuan penelitian adalah mengevaluasi kadar thrombospondin-1

pada penderita DBD dengan mengetahui kadar thrombospondin-1 pada penderita DBD derajat I dan derajat II, mengetahui hubungan kadar thrombospondin-1 dan beratnya perdarahan pada penderita DBD derajat I dan derajat II, dan mengetahui hubungan kadar thrombospondin-1 dengan besarnya penurunan jumlah trombosit pada penderita DBD derajat I dan derajat II.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dan dilaporkan dalam bentuk *deskriptif*. Data diperoleh dari catatan Laboratorium Patologi Klinik di Sub Unit Hematologi dan Rekam Medik penderita DBD di Badan Layanan Umum (BLU) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Labuang Baji serta catatan Laboratorium Klinik Prodia Makassar, periode Oktober 2009 sampai dengan Januari 2010. Sampel penelitian adalah penderita DBD yang menjalani perawatan di ruang perawatan Interna BLU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSUD Labuang Baji Makassar, kelompok kontrol adalah orang sehat yang mendonorkan darahnya di Palang Merah Indonesia cabang Makassar.

Tes darah rutin untuk hitung jumlah trombosit dilakukan secara otomatis dengan metode *flowcytometry* menggunakan alat *Sysmex XT-2000i* dan tes kadar TSP-1 dengan metode *Enzyme Immuno assay* (EIA) menggunakan alat *microplate reader* Organon. Data disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis dengan uji *Independent sample T test* dan uji korelasi *Pearson* menggunakan program

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode Oktober 2009 sampai Januari 2010 diperoleh total sampel sebanyak 55 orang yang terdiri dari 35 orang penderita DBD serta 20 orang sebagai kontrol. Dari 35 sampel penelitian ditemukan 21 orang (60 %) dengan DBD derajat I dan 14 orang (40 %) dengan DBD derajat II. Rerata umur penderita DBD derajat I 23,86 tahun, DBD derajat II

25 tahun dan kelompok kontrol 29,55 tahun. Sampel yang masuk kriteria dalam penelitian ini berusia antara 17 sampai 45 tahun

Karakteristik Penelitian

Tabel 1 menunjukkan nilai rerata kadar TSP-1 pada kelompok kontrol, DBD derajat I dan DBD derajat II adalah : 28747,5 ng/ml, 6479,71 ng/ml dan 3838 ng/ml.

**Tabel 1. Karakteristik variabel penelitian
Rerata Umur Responden**

Kelompok	n	Rerata umur (tahun)	Rerata TSP-1 (ng/ml)
Kontrol	20	29,55	28747,5
DBD derajat I	21	23,86	6479,71
DBD derajat II	14	25	3838

Pada penelitian ini terlihat bahwa pada DBD derajat I telah terjadi penurunan kadar TSP-1 yang cukup besar. Hal ini terkait dengan terjadinya agregasi trombosit akibat endotel vaskuler yang rusak pada DBD. Dalam keadaan normal, trombosit dalam sirkulasi tidak melekat pada sel-sel endotel, namun jika terjadi trauma vaskuler, trombosit akan melekat dan distimulasi ke sel-sel endotel.

Perbedaan Kadar TSP-I pada DBD Derajat I dan DBD Derajat II

Tabel 2 memperlihatkan kadar rerata TSP-1 pada penderita DBD derajat I 6479,71 ng/ml dan DBD derajat II 3838 ng/ml. Hasil analisis statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna yang dibuktikan dari uji *Independen sample T test* dengan nilai $p=0,04$

**Tabel 2. Perbedaan kadar TSP-1 pada DBD derajat I dan DBD derajat II
Penderita Demam Berdarah Dengue Yang Menjalani Perawatan**

Variabel	TSP-1(ng/ml)				p
	Maksimum	Minimum	Rerata	SD	
DBD derajat I	13440	867	6479,71	3950,34	0,04
DBD derajat II	8995	427	3838	2931,71	

Adanya manifestasi klinis berupa uji bendung positif pada DBD derajat I menunjukkan telah terjadi penurunan kadar TSP-1 yang cukup besar, demikian pula pada penderita DBD derajat II dengan manifestasi klinis berupa peteki dan epistaksis didapatkan kadar TSP-1 yang sangat rendah. Penurunan kadar TSP-1 ini berkaitan dengan peran TSP-1 pada agregasi trombosit. Jika terjadi kerusakan endotel vaskuler akibat virus dengue, trombosit akan mengalami aktivasi sehingga akan dilepaskan TSP-1 dari granula alfa trombosit yang selanjutnya akan digunakan untuk berinteraksi dengan GPIIb/IIIa dalam proses agregasi untuk

membentuk sumbat trombosit. Banyaknya TSP-1 yang digunakan dalam memperkuat ikatan antara fibrinogen dan GPIIb/IIIa pada proses agregasi trombosit akan menyebabkan penurunan kadar TSP-1 pada penderita DBD

Perbedaan Kadar TSP-1 pada DBD Derajat I dan DBD derajat II

Tabel 3 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar TSP-1 antara penderita DBD derajat I, DBD derajat II dengan kontrol, yang dibuktikan dengan uji *Independent sample T test* dengan nilai $p=0,000$

Tabel 3. Perbedaan kadar TSP-1 pada DBD derajat I, DBD derajat II dibandingkan dengan kelompok kontrol Di BLU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Dan RSUD Labuang Baji Makassar

	Rerata TSP-1	SD	p
DBD derajat I	6479,71	3950,33	0,000
DBD derajat II	3838	2931,71	0,000
Kontrol	28747,5	6539,23	

Trombosit berperan dalam mempertahankan integritas vaskuler. Berdasarkan sebuah penelitian, sekitar 18 % *turnover* trombosit berperan dalam mendukung integritas vaskuler. Hasil tes tourniket yang positif pada DBD mengindikasikan peningkatan fragilitas vaskuler yang ditemukan pada tahap awal demam. Hal ini terjadi akibat langsung virus dengue yang muncul pada hari-hari pertama selama fase viremia.

Hubungan kadar TSP-1 dengan Jumlah Trombosit

Tabel 4 menunjukkan hubungan kadar TSP-1 dengan penurunan jumlah trombosit. Setelah dilakukan analisis statistik untuk menilai hubungan kedua variable tersebut dengan menggunakan *Pearson Correlation test*, diperoleh nilai $p = 0,000$ dan $r = 0,853$. Hal ini menunjukkan semakin rendah jumlah trombosit maka semakin rendah kadar TSP-1 pada penderita DBD.

Tabel 4. Hubungan kadar TSP-1 dengan jumlah trombosit

Variabel	Rerata	SD	p	r
Kadar TSP-1	5423,03	3766,95	0,000	0,853
Jumlah trombosit	61628,57	27693,79		

Uji Korelasi Pearson menunjukkan terdapat korelasi positif yang bermakna ($p=0,000$) dengan kekuatan korelasi kuat antara penurunan kadar TSP-1 dengan penurunan jumlah trombosit. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan jumlah trombosit dapat menyebabkan penurunan kadar TSP-1 pada penderita DBD.

Infeksi virus pada penderita DBD akan mengakibatkan penurunan jumlah dan fungsi trombosit. Gangguan fungsi trombosit akan berpengaruh pada proses adhesi dan agregasi trombosit dalam pembentukan sumbat hemostatik primer (Nasiruddin, 2006).

Trombositopenia pada penderita DBD terjadi akibat peningkatan destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotelial, agregasi trombosit akibat endotel vaskuler yang rusak serta penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang. Nimmanitya (1999) mengemukakan bahwa penyebab utama trombositopenia adalah peningkatan pemakaian dan destruksi trombosit perifer. Noisakran and Chuen (2008) melaporkan trombositopenia pada DBD tidak hanya disebabkan proses destruksi trombosit oleh virus tetapi juga akibat destruksi trombosit oleh ikatan antibodi spesifik dengue dengan virus yang menginfeksi trombosit.

Kerusakan endotel yang terjadi pada DBD akan merangsang terjadinya agregasi trombosit yang menyebabkan trombosit teraktivasi dan akan melepaskan

TSP-1 dari granula alfa . Banyaknya trombosit yang teraktivasi mengakibatkan pelepasan TSP-1 dalam jumlah besar. Seiring dengan penurunan jumlah trombosit akibat destruksi dan penggunaan trombosit, akan diiringi dengan penurunan kadar TSP-1.

Penelitian ini mempunyai keterbatasan yaitu jumlah sampel yang kurang, tidak didapatkan sampel penderita DBD derajat III dan jumlah sampel DBD derajat I dan II tidak seimbang.

SIMPULAN

Kadar TSP-1 pada penderita DBD derajat II lebih rendah dibandingkan DBD derajat I dan kelompok kontrol. Kadar TSP-1 dapat digunakan sebagai petanda beratnya perdarahan pada penderita Demam Berdarah Dengue. Kadar TSP-1 berkorelasi dengan penurunan jumlah trombosit pada penderita Demam Berdarah Dengue.

DAFTAR PUSTAKA

- Siregar, F.A.. Epidemiologi dan Pemberantasan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara. 2004; 1-7
- Kristina, Isminah, Wulandari L. Demam Berdarah Dengue. www.dkk-bpp.com-Sysinfokes Kota Balikpapan, diakses 7 Juni 2009

- Direktorat Jenderal P2PL. Tata Laksana Demam Berdarah Dengue di Indonesia. www.depkes.go.id/downloads/Tata%20Laksana%20DBD.pdf, diakses 12 Juni 2009
- Suhendro, Nainggolan, L., Chen, K., Pohan, H.T. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta, Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006; 1709-13
- Chen, K., Pohan, H., Sinto, R.. Diagnosis dan Terapi Cairan pada Demam Berdarah Dengue. *Medicinus*. Vol. 22. No.1. 2009; 4
- Chuansumrit, A and Tangnaratchakit K. Pathophysiology and Management of Dengue Hemorrhagic Fever. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2006; 8: 3-11
- Oesman, F., Setiabudy, R.D.. Hemostasis dan Trombosis. Edisi ketiga, Jakarta, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007; 1-4
- Noisakran, S., Chuen, G.P.. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome in Dengue Virus Infection. *Exp Biol Med*. 2008; 233: 401-8
- Sacher, R.A., McPherson, R.A.. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11, Jakarta, EGC, 2004; 157-9
- Bornstein, P.. Thrombospondins : Structure and Regulation of Expression. *FASEB*, 1992, 6: 3290-9
- Bonnefoy, A. et al.. A Model of Platelet Aggregation Involving Multiple Interactions of Thrombospondin-1, Fibrinogen and GPIIb/IIIa Receptor. *J. Biol.Chem*, 2001; 276(8): 5605-12
- Mc Ever, R.P.. Hematology Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005; 61-6
- Nasiruddin dan Soegijanto S.. Demam Berdarah Dengue. Edisi kedua. Surabaya. Airlangga University Press, 2006; 81-2
- Smyth S.S et al. Platelet Functions Beyond Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1759-66