

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan antara Konsentrasi Hematokrit dan Trombosit dengan Hipoalbuminemia pada Penderita Infeksi Dengue

Suhendro Suwanto

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Indonesia
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

*Corresponding author: suhendro@ui.ac.id

Disetujui 27 Desember 2017

DOI: 10.23886/ejki.5.8833.

Abstrak

Salah satu tanda kebocoran plasma pada penderita infeksi dengue adalah hipoalbuminemia, akan tetapi pemeriksaan albumin serum bukan merupakan pemeriksaan rutin. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peran konsentrasi hematokrit dan trombosit untuk memprediksi hipoalbuminemia pada penderita infeksi dengue. Penelitian retrospektif dilakukan di-rumah sakit swasta di Jakarta sejak bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Juni 2016. Penderita dengan infeksi dengue berusia lebih dari 17 tahun di-ikutsertakan dalam penelitian ini. Subyek dibagi menjadi kelompok infeksi dengue dengan dan tanpa hipoalbuminemia. Uji Mann Whitney dilakukan untuk menganalisis perbedaan konsentrasi hematokrit dan trombosit pada kedua kelompok infeksi dengue. Area under curve dilakukan untuk mendapatkan titik potong terbaik konsentrasi hematokrit dan trombosit dalam memprediksi hipoalbuminemia. Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui asosiasi antara proporsi konsentrasi hematokrit dan trombosit dengan kedua kelompok infeksi dengue. Seratus dua puluh penderita infeksi dengue diikutsertakan dalam penelitian ini, terdiri atas 50 (41,7%) penderita perempuan dan 70 (58,3%) penderita laki-laki. Tiga puluh sembilan (32,5%) penderita tanpa hipoalbuminemia dan 81 (67,5%) penderita dengan hipoalbuminemia. Hemokonsentrasi dengan nilai nilai titik potong $\geq 9,77\%$ mempunyai akurasi 67,8% (interval kepercayaan (IK) 95%, 58,2%–77,4%), sensitivitas 72,8% dan spesifisitas 46,2% dalam memprediksi hipoalbuminemia. Trombosit dengan nilai nilai titik potong $\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ mempunyai akurasi 80% (IK 95%, 71,7%–88,4%), sensitivitas 70%, dan spesifisitas 74,4% dalam memprediksi hipoalbuminemia. Pada analisis multivariat, trombosit dengan konsentrasi $\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ merupakan prediktor hipoalbuminemia odds ratio (OR), 6,49; IK 95%, 2,75–15,34). Konsentrasi trombosit yang rendah merupakan prediktor hipoalbuminemia pada penderita infeksi dengue.

Kata kunci: hematokrit; hipoalbuminemi; infeksi dengue; trombosit.

Association of Hematocrit and Thrombocyte Concentration with Hypoalbuminemia in Patient with Dengue Infection

Abstract

Hypoalbuminemia is the hallmark of plasma leakage in patients with dengue infection. However, serum albumin measurement is not routinely performed. This study was conducted to determine the role of hematocrit and thrombocyte concentration as a predictor of hypoalbuminemia in dengue infection. This retrospective study was conducted in private hospital in Jakarta from January 2015 until June 2016. Patients older than 17 years old who were infected with dengue were included in this study. Subjects were classified as dengue infection with hypoalbuminemia and without hypoalbuminemia. Mann-Whitney test was performed to analyze the different concentration of hematocrit and thrombocyte in both group. The area under the curve was used to determine the optimal cut-off point of hematocrit and thrombocyte concentration in predicting hypoalbuminemia. Multivariate analysis was used to analyze the association of hematocrit and thrombocyte concentration with the two dengue groups. One hundred and twenty patients with dengue infection were included in this study, in which 50 patients (41.7%) were women and 70 patients (58.3%) were men. Thirty nine patients (32.5%) without hypoalbuminemia and 81 (67.5%) patients had hypoalbuminemia. Hemoconcentration with a cut-off point of $\geq 9.77\%$ had an accuracy of 67.8% (95% confidence interval (CI), 58.2–77.4), with a sensitivity of 72.8%, and specificity of 46.2% in predicting hypoalbuminemia. Thrombocyte levels with a cut-off point of $\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ had an accuracy of 80% (95% CI, 71.7–88.4), with a sensitivity of 70%, and specificity of 74.4% in predicting hypoalbuminemia. Multivariate analysis showed that thrombocyte concentration $\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ was a predictor of hypoalbuminemia with an odd ratio (OR) of 6.49 (95% CI, 2.75–15.34). In conclusion, thrombocytopenia in patients with dengue infection is a predictor for hypoalbuminemia.

Key words: dengue infection; hematocri; hypoalbuminemia; thrombocyte

Pendahuluan

Kebocoran plasma merupakan komplikasi infeksi dengue yang dapat mengakibatkan cairan plasma intravaskular dan albumin ke luar ke ruang ekstra vaskular. Keadaan tersebut dapat mengakibatkan hipovolemia dan hipoalbuminemia.^{1,2} Hipovolemia yang tidak mendapat penatalaksanaan secara dini dapat mengakibatkan sindroma renjatan dengue.³

Kriteria diagnosis kebocoran plasma pada infeksi dengue ditegakkan berdasarkan kriteria berikut: peningkatan hematokrit sebesar 20%, hipoalbuminemia, atau ditemukan cairan asites/efusi pleura pada pemeriksaan ultrasonografi/foto toraks.^{1,4} Pemeriksaan albumin serum dan ultrasonografi/foto toraks tidak dikerjakan secara rutin pada penatalaksanaan penderita infeksi dengue dan pemeriksaan ultrasonografi tidak selalu tersedia di fasilitas kesehatan di Indonesia.⁵

Deteksi kebocoran plasma secara dini merupakan hal penting untuk mencegah komplikasi infeksi dengue yang lebih berat.⁶ Pemeriksaan sederhana yang tersedia dan dilakukan secara rutin di seluruh layanan primer pada penatalaksanaan kasus infeksi dengue adalah pemeriksaan darah perifer lengkap.

Pemeriksaan darah perifer lengkap dilakukan paling sedikit satu kali sehari dan dapat dikerjakan beberapa kali dalam sehari untuk memantau respons pemberian cairan pada kasus yang berat.^{1,4,7} Kriteria diagnostik hemokonsentrasi 20% yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai tanda kebocoran plasma terlalu tinggi sehingga dapat menyebabkan penderita infeksi dengue dengan kebocoran plasma tidak terdiagnosis.^{5,8} Kelompok infeksi dengue dengan kebocoran plasma mempunyai konsentrasi trombosit lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok tanpa kebocoran plasma.^{5,9}

Salah satu kriteria diagnosis kebocoran plasma pada infeksi dengue adalah hipoalbuminemia, akan tetapi hingga saat ini belum diketahui nilai titik potong derajat hemokonsentrasi dan nilai titik potong konsentrasi trombosit untuk memprediksi hipoalbuminemia yang merupakan petanda kebocoran plasma. Dengan mengetahui titik potong derajat hemokonsentrasi dan konsentrasi trombosit, penelitian ini dapat digunakan untuk deteksi dini kebocoran plasma pada penderita dengan infeksi dengue menggunakan pemeriksaan laboratorium sederhana.

Metode

Penelitian dilakukan menggunakan desain retrospektif. Semua penderita infeksi dengue

berusia lebih dari 17 tahun yang dibuktikan dengan uji *non-structural protein 1* (NS1) dengue positif, diikutsertakan dalam penelitian ini.

Perhitungan besar sampel dilakukan menggunakan rumus perbedaan dua proporsi. Jika diketahui proporsi derajat hemokonsentrasi >20% adalah 12,4%¹² dan *odds ratio* (OR) yang dianggap bermakna secara klinis adalah 4, dengan menggunakan alfa 5% dan beta 20%, maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 100 subyek.

Penelitian dilakukan di rumah sakit swasta di Jakarta pada bulan Januari 2015 sampai dengan Juni 2016. Karakteristik demografi penderita, hasil pemeriksaan darah perifer lengkap dan konsentrasi albumin serum dicatat di formulir penelitian untuk setiap subyek. Penderita dengan infeksi dengue dimasukkan ke dalam kelompok hipoalbuminemia apabila konsentrasi albumin serum <3,5 mg/dl,^{1,10} sedangkan apabila konsentrasi albumin serum ≥3,5 mg/dl dimasukkan ke dalam kelompok tanpa hipoalbuminemia. Pemeriksaan albumin dilakukan satu kali yaitu pada fase kritis.

Pemeriksaan darah perifer lengkap dilakukan setiap hari untuk mengetahui derajat hemokonsentrasi dan konsentrasi trombosit yang paling rendah. Derajat hemokonsentrasi dihitung berdasarkan metode dari laporan penelitian terdahulu.¹¹

Untuk menganalisis perbedaan konsentrasi hematokrit dan trombosit pada kelompok tanpa dan dengan hipoalbuminemia digunakan uji Mann Whitney. *Area under curve* (AUC) digunakan untuk mendapatkan titik potong konsentrasi hematokrit dan trombosit sebagai prediktor hipoalbuminemia.

Analisis multivariat menggunakan uji logistik regresi dilakukan untuk mendapatkan asosiasi proporsi konsentrasi hematokrit dan trombosit pada kedua kelompok infeksi dengue. Analisis statistik dilakukan menggunakan STATA versi 14.

Hasil

Penelitian ini mengikutsertakan 120 penderita infeksi dengue yang terdiri atas 50 (41,7%) penderita perempuan dan 70 (58,3%) penderita laki-laki. Dari 120 orang penderita, 39 (32,5%) orang tanpa disertai hipoalbuminemia dan 81 (67,5%) orang dengan hipoalbuminemia. Karakteristik penderita pada kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 1.

Terdapat perbedaan bermakna antar konsentrasi hematokrit ($p=0,002$) dan trombosit ($p<0,001$) pada kelompok hipoalbuminemia dibandingkan kelompok tanpa hipoalbuminemia. Hemokonsentrasi

dengan nilai nilai titik potong $\geq 9,77\%$ mempunyai akurasi 67,8% (interval kepercayaan (IK) 95%, 58,2%–77,4%) dan konsentrasi trombosit dengan nilai nilai titik potong $\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ mempunyai akurasi 80% (IK 95%, 71,7%–88,4%) dalam memprediksi hipoalbuminemia (Tabel 2).

Tabel 3 menunjukkan bahwa pada analisis menggunakan regresi logistik, trombosit dengan konsentrasi $\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ merupakan prediktor diagnostik hipoalbuminemia (OR 6,49, IK 95%, 2,75–15,34).

Tabel 1. Karakteristik Penderita Infeksi Dengue dengan dan tanpa Hipoalbuminemia

Variabel	Infeksi Dengue	
	Hipoalbuminemia (-)	Hipoalbuminemia (+)
Perempuan (n, %)	15 (38,5)	35 (43,2)
Laki-laki (n, %)	24 (61,5)	46 (56,8)
Usia, tahun, IQR	27 (23–38)	32 (26–37)
Konsentrasi hematokrit, %, IQR	10,32 (7,85–13,1)	14,48 (9,55–20,85)*
Konsentrasi trombosit, $\times 10^3/\mu\text{L}$, IQR	73 (41–99)	24 (15–56)*

IQR (interquartile range) *uji Mann Whitney ($p < 0,05$)

Tabel 2. AUC dan Nilai Titik Potong Konsentrasi Hematokrit dan Trombosit pada Infeksi Dengue

Variabel	Nilai titik potong	AUC	Sensitivitas	Spesifisitas
Hemokonsentrasi	$\geq 9,77\%$	67,8%; IK 95%, 58,2%–77,4%	72,8%	46,2%
Trombosit	$\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$	80%; IK 95%, 71,7%–88,4%	70%	74,4%

Tabel 3. Analisis Multivariat Konsentrasi Hematokrit dan Trombosit pada Infeksi Dengue

Variabel	Model awal			Model final		
	OR	IK	p	OR	IK	p
Hemokonsentrasi	1,77	0,74–4,2	0,19			
Trombosit	5,79	2,41–13,9	<0,001	6,49	2,75–15,34	<0,001

Diskusi

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa konsentrasi hematokrit dan trombosit berbeda secara bermakna antara kelompok infeksi dengue dengan dan tanpa hipoalbuminemia. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Huy et al¹³ yang melaporkan parameter hematokrit dan trombosit merupakan petanda laboratorium yang dapat digunakan untuk memprediksi kebocoran plasma.

Kadar albumin pada infeksi dengue berdasarkan pedoman WHO¹ merupakan salah satu kriteria untuk mendiagnosis kebocoran plasma. Mekanisme kebocoran plasma pada infeksi dengue disebabkan oleh disfungsi endotel

vaskular; keadaan tersebut dapat mengakibatkan hipovolemia dan hemokonsentrasi.¹⁴ Pada penelitian ini terdapat perbedaan bermakna antara konsentrasi trombosit dengan hipoalbuminemia. Menurut Michels et al¹⁵ salah satu kemungkinan mekanisme trombositopenia pada infeksi dengue adalah akibat kebocoran plasma.

Dari analisis AUC, titik potong konsentrasi hematokrit pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi yang dianjurkan WHO. Hasil tersebut memperkuat pendapat bahwa hemokonsentrasi $>20\%$ yang dianjurkan WHO terlalu tinggi sehingga dapat mengakibatkan negatif palsu dalam mendeteksi kebocoran plasma.^{16,17} Konsentrasi trombosit dengan titik potong

$\leq 44 \times 10^3/\mu\text{L}$ menunjukkan akurasi, sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik untuk memprediksi kebocoran plasma. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Suwanto et al⁵ yang melaporkan trombosit $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis kebocoran plasma. Duyen et al¹⁸ melaporkan bahwa konsentrasi trombosit mempunyai korelasi dengan komplikasi infeksi dengue dan lama perawatan di rumah sakit.

Hasil analisis bivariat didapatkan hubungan antara konsentrasi hematokrit dan trombosit dengan hipoalbuminemia, akan tetapi pada analisis multivariat, hanya konsentrasi trombosit yang mempunyai asosiasi kuat dengan hipoalbuminemia. Terdapat beberapa kemungkinan mekanisme yang menjelaskan hasil analisis multivariat pada penelitian ini. Pertama, beberapa penelitian melaporkan bahwa hematokrit merupakan petanda kebocoran plasma yang tidak sensitif.^{5,8} Kedua, konsentrasi trombosit berkorelasi terbalik dengan jumlah virus dalam sirkulasi.^{19,20} Ketiga, jumlah virus dalam sirkulasi berhubungan dengan respons inflamasi, selanjutnya respons inflamasi akan mengakibatkan kebocoran plasma.²⁰

Kesimpulan

Dari analisis seluruh hasil penelitian ini dapat disimpulkan konsentrasi trombosit yang rendah merupakan prediktor hipoalbuminemia yang merupakan petanda kebocoran plasma pada infeksi dengue.

Daftar Pustaka

1. TDR/WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009.
2. Suwanto S, Tedjo SR, Sinto R, Ibrahim E, Suryamin M. Association of endothelial glycocalyx and tight and adherens junctions with severity of plasma leakage in dengue infection. *J Infect Dis*. 2017;215(6):992-9. doi: 10.1093/infdis/jix041.
3. Srikiatkachorn A. Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever. *Thromb Haemost*. 2009;102(6):1042-9.
4. SEARO W. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever; 2011.
5. Suwanto S, Nainggolan L, Sinto R, Effendi B, Ibrahim E, Suryamin M, et al. Dengue score: a proposed diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites in adults with dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16:322.
6. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr*. 2013;845876.
7. Lum L, Ng CJ, Khoo EM. Managing dengue fever in primary care: a practical approach. *Malays Fam Physician*. 2014;9(2):2-10.
8. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2277.
9. Yacoub S, Wills B. Predicting outcome from dengue. *BMC Med*. 2014;12:147.
10. Kalayanaraj S. Clinical manifestations and management of dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health*. 2011;39(4 Suppl):83-7.
11. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP, et al. Dengue hemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the WHO definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1135-43.
12. Amancio FF, Heringer TP, de Oliveira Cda C, Fassy LB, de Carvalho FB, Oliveira DP, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129046.
13. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2412.
14. Wills BA, Oragui EE, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Farrar JJ, et al. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis*. 2004;190(4):810-8.
15. Michels M, Alisjahbana B, De Groot PG, Indrati AR, Fijnheer R, Puspita M, et al. Platelet function alterations in dengue are associated with plasma leakage. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):352-62.
16. Srikiatkachorn A, Green S. Markers of dengue disease severity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:67-82.
17. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*. 2006;11(8):1238-55.
18. Jayanthi HK, Tulasi SK. Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in dengue fever with thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(1):120-3.
19. Duyen HT, Ngoc TV, Ha do T, Hang VT, Kieu NT, Young PR, et al. Kinetics of plasma viremia and soluble nonstructural protein 1 concentrations in dengue: differential effects according to serotype and immune status. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1292-300.
20. Costa VV, Fagundes CT, Souza DG, Teixeira MM. Inflammatory and innate immune responses in dengue infection: protection versus disease induction. *Am J Pathol*. 2013;182(6):1950-61.