

Vol. 17, No. 1 November 2010

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 17	No. 1	Hal. 1-60	Surabaya November 2010	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 43/DIKTI/Kep/2008, Tanggal 8 Juli 2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Hardjoeno, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr, Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg, M.Kes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Dr. Indro Handojo, dr, Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr, Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr, Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr, Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr, Sp.PK(K)
Prof. Dr. Rustadi Sosrosuhardjo, dr, DMM, MS, Sp.PK(K)
Prof. Rahayuningsih Dharma, dr., Sp.PK(K), DSc

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr, Sp.PK(K), Prof. Adi Koesoema Aman, dr, Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr, DMM, Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr, Sp.PK(K), MM; Dr. Ida Parwati, dr, Sp.PK(K), PhD; Dr. FM Yudayana, dr, Sp.PK(K),
Prof. Dr. Krisnowati, drg, Sp.Pros, Tahono, dr, Sp.PK(K), Nurhayana Sennang Andi Nanggung, dr, M.Kes, DMM, Sp.PK,
Osman Sianipar, dr, DMM, MS, Sp.PK(K), Dr. Sidarti Soehita, FHS, dr, MS, Sp.PK(K), Purwanto AP, dr, SpPK,
Dr. Jusak Nugraha, dr, MS, Sp.PK(K); Endang Retnowati, dr, MS, Sp.PK(K), Dr. Aryati, dr, MS, Sp.PK(K),
Puspa Wardhani, dr, Sp.PK, Bastiana, dr, Maimun Zulhaidah Arthamin, dr, M.Kes, Sp.PK,
Sulistyo M. Agustini, dr., Sp.PK(K), Dr. Noormartany, dr., Sp.PK(K), MSi

Pelaksana Tata Usaha

Ratna Ariantini, dr, Sp.PK, Leonita Aniwati, dr, Sp.PK(K), Yetti Hernaningsih, dr, Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651,
Tabungan Mandiri KCP SBY PDAM; No. AC: 142-00-0743897-0
Email:majalah.ijcp@yahoo.com (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jl. Persahabatan Raya no 1, Jakarta Timur 13230,
Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Departemen/Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Gedung Diagnostik Terpadu Lantai 4 RSUD Dr. Soetomo
Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113, Fax (031) 5042113, Email: majalah.ijcp@yahoo.com

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Air Kemih (Urin) Bereosinofil dengan Dugaan Radang Sela Ginjal Mendadak/Nefritis Interstitial Akut (NIA)
(Urine Eosinophyl in Acute Interstitial Nephritis (AIN))
Felly G Sahureka, Fitriani Mangarengi, Uleng Bahrun **1-4**
- Resistensi terhadap Methicillin (*Methicillin Resistant*) *Staphylococcus aureus* di Instalasi Rawat Inap
(Methicillin Resistant on Staphylococcus aureus at Hospital Ward)
Wildana, Nurhayana Sennang, Benny Rusli **5-8**
- Uji Kesahihan (Validitas) Pemeriksaan *D-Dimer* Cara Menyaring Kekebalan (Metode Imunofiltrasi) dan Cara Mengukur Imunoturbidimetri
(The Validity Examination D-Dimer Assay Between Immunofiltration Method and Immunoturbidimetric Method)
David Rustandi, Delita Prihatni, Tiene Rostini, Nina Tristina **9-11**
- Aktivitas Fosfolipase-A₂ Sekretoris Plasma Trombositopenia Demam Berdarah Dengue
(Plasma Secretary Phospholipase-A₂ Activity in Thrombocytopenic Dengue Haemorrhagic Fever)
Endang Retnowati K.,* Wiyanda Hidayati S, Liana **12-20**
- Profil Virus Dengue di Surabaya Tahun 2008-2009
(Dengue Virus Profile in Surabaya From 2008-2009)
Aryati, Puspa Wardhani **21-24**
- Korelasi antara *Neuron-Specific Enolase* Serum dan *Glasgow Coma Scale* di Pasien Cedera Kepala
(Correlation Between Serum Neuron-Specific Enolase and Glasgow Coma Scale in Traumatic Head Injury)
Usi Sukorini, Isti Setijorini Wulandari, Budi Mulyono, Handoyo Pramusinto **25-31**
- Nilai Batas Antigen NS1 Dengue Kuantitatif sebagai Prediktor Keparahan Jangkitan/Tularan (Infeksi) Virus Dengue Anak
(Cut off Value Dengue Quantitative NS1 Antigen as Predictor Severity of Dengue Viral Infection in Children)
Betty A Tambunan, Aryati, D Husada **32-37**
- Peran Polimorfisme Gen Interferon- γ (IFNG) pada Fenotip Histologi Nefritis Lupus
(The Role of γ -Interferon Gene (IFNG) Polymorphism in Phenotype Histology Lupus Nephritis)
Kusworini Handono **38-43**

TELAAH PUSTAKA

- Pengangkaan (Kuantifikasi) Pemeriksaan Pulasan Gram Di Berbagai Jenis Bahan Pemeriksaan
(Quantification of Gram Staining on Various Specimens)
Adhi Kristianto Sugianli, Ida Parwati **44-50**

LAPORAN KASUS

- Flaming Cells* Di *Multiple Myeloma*
(Flaming Cells in Multiple Myeloma)
Nursin Abd. Kadir, Hj. Darmawaty E.R, Mansyur Arif **51-57**

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU

AKTIVITAS FOSFOLIPASE-A₂ SEKRETORIS PLASMA TROMBOSITOPENIA DEMAM BERDARAH DENGUE

(Plasma Secretory Phospholipase-A₂ Activity in Thrombocytopenic Dengue Haemorrhagic Fever)

Endang Retnowati K.,* Wiyanda Hidayati S, Liana

ABSTRACT

Infected macrophages by dengue virus will produce phospholipase-A₂ (PLA₂) enzyme, that can promote arachidonic acid metabolism that produce inflammatory mediators, causing endothelial damage and severe plasma leakage. Capillary endothelial damage can cause platelet adhesion and aggregation, so that many platelets will be consumed. The role of sPLA₂ (secretory phospholipase-A₂), which is a part of PLA₂ in dengue and thrombocytopenia up to now has not been widely studied. The objective of the study is to analyze the association between the activity of plasma secretory phospholipase-A₂ and the degree of thrombocytopenia in DHF adult patients. The study is carried out by a cross sectional, observational analytical study on 45 hospitalized adult patients suffering dengue hemorrhagic fever in the Tropical Infection Ward, Department of Internal Medicine, Dr. Soetomo Hospital Surabaya, which has been conducted from February–December 2009. The diagnosis of Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) was based on the 1997 World Health Organization (WHO) criteria, that minimally had one positive serology marker of dengue. Venous blood was taken from the patient for examining the activity of secretory phospholipase-A₂ by correlated enzyme assay method, and platelet count using automated hematology analyzer. The results of the secretory phospholipase-A₂ activity and degree of thrombocytopenia were analyzed by Pearson correlation test to determine the correlation between the two variables. In this study so far was found that the secretory phospholipase-A₂ activity in DHF patients was 36.9–195.6 unit/mL (mean 97.49 unit/mL, SD 30.06 unit/mL). The mean of secretory phospholipase-A₂ activity was increased according to the degree of thrombocytopenia severity. The mean of secretory phospholipase-A₂ activities were 91.65 unit/mL, 98.94 unit/mL, and 110.47 unit/mL. The degree of thrombocytopenia was divided into mild, moderate, and severe. Most of the patients showed mild thrombocytopenia. The sPLA₂ activity in this study was increased in DHF patients with second day of fever, and then decreased at the third and fourth day of fever, and increased in DBD patients suffering fifth day of fever. The statistical analyzes show a non significant correlation between secretory phospholipase-A₂ activity and degree of thrombocytopenia ($p = 0.579$). This result may be caused by several factors which influencing the thrombocytopenia in DHF, such as bone marrow suppression, dengue viral serotype, influence of cytosolic phospholipase-A₂ (cPLA₂) activity, and other proinflammatory cytokines which in this study could not be controlled. Statistical analyzes show a significant correlation between sPLA₂ activity and the day of fever ($p = 0.04$). Further studies should have to be carried out in order to know the pattern of sPLA₂ activity in DHF grade I, II, III, and IV, and to know the influence of other proinflammatory cytokines and viral serotypes in sPLA₂ activities.

Key words: secretory phospholipase-A₂ activity; thrombocytopenia; DHF

ABSTRAK

Makrofag yang terinfeksi virus dengue akan memproduksi enzim fosfolipase-A₂ (PLA₂), yang dapat memicu metabolisme asam arakidonat, menghasilkan mediator inflamasi yang memperberat kerusakan endotel kapiler dan pembesaran plasma. Kerusakan endotel kapiler merangsang agregasi serta adesi trombosit, sehingga trombosit banyak dikonsumsi. Masih belum banyak diketahui peran fosfolipase-A₂ sekretoris (sPLA₂), yang merupakan bagian dari enzim PLA₂ di perjalanan penyakit DBD, khususnya pada trombositopenia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara aktivitas sPLA₂ plasma dengan derajat trombositopenia pada demam berdarah dengue dewasa. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan bangun potong lintang (cross sectional), yang dilakukan mulai Februari sampai Desember 2009. Sampel terdiri dari 45 penderita DBD yang dirawat di Ruang Penyakit Tropik Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Diagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO tahun 1997, dengan minimal salah satu hasil uji serologis dengue positif. Pengambilan sampel darah vena dilakukan untuk pemeriksaan aktivitas sPLA₂ dengan prinsip correlated enzyme assay, dan hitung trombosit dengan hematology analyzer. Hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ dan derajat trombositopenia dianalisis dengan uji korelasi Pearson untuk menentukan korelasi antara kedua variabel tersebut. Aktivitas sPLA₂ plasma di penderita DBD berkisar antara 36,9 unit/mL hingga 195,6 unit/mL, dengan rerata 97,49 unit/mL, dan SD 30,06 unit/mL. Terdapat peningkatan rerata aktivitas sPLA₂ plasma dengan semakin berat derajat trombositopenia. Rerata aktivitas sPLA₂ plasma di trombositopenia ringan, sedang, dan berat, berturut-turut adalah 91,65 unit/mL, 98,94 unit/mL, dan 110,47 unit/mL. Aktivitas sPLA₂ penderita DHF pada trombositopenia sedang meningkat pada demam hari kedua dan kemudian menurun pada demam hari kelima. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia di penderita DBD dewasa, dengan $p = 0,579$. Hal ini mungkin disebabkan banyak faktor lain yang mempengaruhi terjadinya trombositopenia pada DBD, yang belum dapat dikendalikan di penelitian ini, yang juga merupakan keterbatasan penelitian, antara lain pengaruh supresi sumsum tulang,

* Departemen/Instalasi Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, E-mail: retnoseruni@yahoo.com

serotipe virus dengue, dan adanya pengaruh aktivitas fosfolipase-A₂ sitosolis (cPLA₂) yang juga ikut membentuk senyawa arakidonat, serta pengaruh sitokin proinflamasi yang lain. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pola aktivitas sPLA₂ di penderita DBD derajat I,II,III, dan IV, serta penelitian mengenai pengaruh sitokin proinflamasi yang lain dan serotipe virus dengue terhadap aktivitas sPLA₂ pada DBD.

Kata kunci: Aktivitas fosfolipase-A₂ sekretoris; trombositopenia; DHF

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan salah satu masalah kesehatan di daerah tropis. Trombositopenia merupakan salah satu patokan (kriteria) laboratorik untuk menetapkan diagnosis DBD yang telah dikukuhkan oleh WHO pada tahun 1997.¹ Data di ruang Tropik-Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo tahun 2005, menunjukkan jumlah penderita hampir 750 orang dalam setahun dengan penyulit (komplikasi) terbanyak berupa trombositopenia, yaitu jumlah trombosit kurang dari 100.000/ μ L (75% dari jumlah keseluruhan (total) penderita selama tahun 2005).²

DBD merupakan salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue. Gejala klinis infeksi virus dengue beragam mulai tanpa gejala, demam ringan, demam dengue, demam berdarah dengue (DBD), dan sindroma renjatan (syok) dengue (SSD).³ Kapatogenan (patogenesis) DBD masih banyak diperdebatkan, antara lain teori peningkatan antibodi bebas (*antibody dependent enhancement*), teori imunopatogenesis yang melibatkan peran sitokin dan komplemen, serta pengaruh virulensi virus dengue. Mekanisme trombositopenia di DBD juga masih belum diketahui secara jelas.

Monosit, sel Kupfer hati dan makrofag merupakan sasaran (target) utama infeksi virus dengue di manusia. Makrofag yang terinfeksi virus dengue akan menghasilkan enzim fosfolipase-A₂ (PLA₂), yang merangsang hasil (produksi) sitokin proinflamasi, penengah (mediator) kimiawi, dan anafilatoksin.⁴

Enzim fosfolipase merupakan nama umum keluarga (famili) enzim esterase yang melepaskan asam lemak bebas dari fosfolipid. Enzim fosfolipase-A₂ merupakan enzim yang menghidrolisis fosfolipid di ikatan ester sn-2, dan melepaskan asam lemak bebas serta lisofosfolipid (*lysophospholipid*). Enzim PLA₂ dalam darah dengan bantuan enzim siklooksigenase akan memicu metabolisme asam arakidonat, menghasilkan biosintesis *eicosanoids* (prostasiklin, tromboksan, prostaglandin, dan leukotrien). Keempat penengah (mediator) ini akan memperlebar celah endotel pembuluh darah rambut (kapiler), meningkatkan perembesan plasma di DBD dan dapat menyebabkan terjadinya SSD (Sindroma renjatan/Syok Dengue).⁴

Kerusakan endotel kapiler antara lain disebabkan oleh PLA₂, juga dapat menimbulkan jejas di trombosit, merangsang pelompokan (agregasi) serta lekatan (adesi) trombosit di lapisan kolagen di bawah endotel pembuluh rambut (subendotel kapiler), sehingga trombosit banyak terpakai, dan dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya kekurangan trombosit (trombositopenia) pada DBD.

Hal ini didukung oleh penelitian *in vitro* oleh Krishnamurti *et al*, tahun 2002,⁵ yang menunjukkan bahwa kerusakan endotel pada infeksi virus dengue-2 meningkatkan adesi trombosit di sel endotel vaskular. Penelitian *in vitro* oleh Polgar *et al.*, tahun 1997,⁶ menunjukkan bahwa PLA₂ juga merangsang agregasi trombosit dengan adanya ion Ca²⁺.

Masih belum banyak penelitian mengenai pengaruh enzim fosfolipase-A₂ sekretoris (sPLA₂) terhadap terjadinya trombositopenia pada DBD. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti korelasi antara aktivitas enzim fosfolipase-A₂ sekretoris (sPLA₂) plasma dengan derajat trombositopenia pada DBD.

Sehubungan dengan hal tersebut menimbulkan permasalahan apakah ada korelasi antara aktivitas fosfolipase-A₂ sekretoris plasma dengan derajat trombositopenia di penderita demam berdarah dengue dewasa.

Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi antara aktivitas fosfolipase-A₂ sekretoris plasma dengan derajat trombositopenia pada penderita demam berdarah dengue dewasa.

Manfaat penelitian ini adalah mengetahui peran fosfolipase-A₂ sekretoris plasma pada timbulnya trombositopenia pada demam berdarah dengue dan dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya di bidang penyakit infeksi terutama demam berdarah dengue.

METODE

Jenis penelitian ini adalah pengamatan analitik (observasional) dengan rancang bangun potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2009 sampai Desember 2009. Lokasi penelitian di Ruang Penyakit Tropik Infeksi RSUD Dr. Soetomo untuk pemilihan dan pengambilan sampel darah, serta Departemen/Instalasi Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo untuk pemisahan

plasma, pemeriksaan jumlah trombosit, pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma.

Populasi terdiri penderita rawat inap di Ruang Penyakit Tropik Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dengan diagnosis demam berdarah dengue berdasarkan kriteria WHO 1997¹, dengan salah satu hasil positif dari uji serologis IgG-antidengue, IgM-antidengue, NS-1 antigen, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel di penelitian ini adalah 45 sampel dengan proporsi sampel pria lebih banyak (68,9%) dibandingkan wanita (31,1%). Dipilih sampel penderita DBD dewasa karena proporsi penderita DBD dewasa pada beberapa tahun terakhir ini cenderung meningkat, dan untuk proses sampling penderita dewasa lebih mudah dibanding penderita anak, serta belum banyak penelitian mengenai sPLA₂ di penderita DBD dewasa.

Kriteria penerimaan sampel

Penderita demam berdarah dengue berumur 18 tahun atau lebih, yang memenuhi kriteria klinis dan laboratoris untuk diagnosis demam berdarah dengue menurut WHO 1997:¹

1. demam tinggi mendadak, tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus-menerus selama 2–7 hari
2. terdapat minimal satu manifestasi perdarahan, termasuk uji tourniquet positif, ptekieae, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, dan/ atau melena
3. trombositopenia (jumlah trombosit kurang dari 100.000/ μ L)
4. terdapat minimal satu tanda kebocoran plasma:
 - a. peningkatan hematokrit \geq 20%, dibandingkan standar umur dan jenis kelamin
 - b. penurunan hematokrit $>$ 20% setelah mendapat terapi cairan dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya.
 - c. tanda kebocoran plasma seperti: efusi pleura, asites, atau hipoproteinemia.
 - d. penderita demam berdarah dengue dengan salah satu hasil positif dari uji serologis dengue (IgG-antidengue, IgM-antidengue, NS-1 antigen).

Kriteria penolakan sampel

Penderita demam 2–7 hari yang disebabkan oleh infeksi selain dengue, dan penderita yang tidak memenuhi kriteria inklusi. Adanya penyakit dasar yang berat (kelainan hematologi, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung, gagal hati, sirosis hepatitis).

Variabel penelitian

Jumlah variabel dalam penelitian adalah dua variabel, yaitu:

variabel bebas: aktivitas fosfolipase-A₂ plasma.
variabel terikat: derajat trombositopenia

Definisi operasional variabel penelitian

Aktivitas sPLA₂ (fosfolipase-A₂ sekretoris) plasma

sPLA₂ merupakan suatu enzim yang diproduksi dan disekresi oleh monosit atau makrofag. sPLA₂ memecah gliserofosfolipid di posisi sn-2 ikatan *acyl ester*. sPLA₂ memegang peran penting pada pembentukan asam arakidonat, suatu senyawa *eicosanoids* yang sangat kuat, sebagai mediator proinflamasi. Metabolisme asam arakidonat melalui jalur siklooksigenase membentuk prostasiklin, prostaglandin, tromboksan, leukotrien, yang merupakan mediator yang berpotensi membuka celah endotel kapiler. Aktivitas sPLA₂ diukur dengan menggunakan metode *correlated enzyme assay*, dengan satuan unit/mL.

Pemeriksaan jumlah trombosit

Hitung trombosit dilakukan dengan menggunakan alat hitung sel otomatis, *Cell Dyn 3200 hematology analyzer* dilakukan dengan metode optikal/*light scattering*.

Prinsip pemeriksaan jumlah trombosit

Prinsip pemeriksaan jumlah trombosit dengan metode optikal/*light scattering* adalah sel darah yang dialirkan akan disinari oleh sumber cahaya yang menyebabkan sinar tersebut dipendarkan ke segala arah. Fotodetektor akan menilai dan mengumpulkan pendaran cahaya pada sudut yang berbeda untuk setiap sel atau partikel, kemudian dianalisis dan dikonversikan dalam bentuk data.

Alat diatur sedemikian rupa sehingga hanya partikel dalam rentang ukuran trombosit yang dapat dihitung.

Pemantapan kualitas pemeriksaan jumlah trombosit

Kontrol kualitas internal alat *Cell Dyn 3200 hematology analyzer*, dengan memeriksa bahan kontrol *Cell-Dyn 26 Plus Control*, untuk kadar rendah, normal dan tinggi. Nilai yang didapatkan pada pemeriksaan bahan kontrol harus masuk dalam nilai rentang yang terdapat dalam *kit insert* bahan kontrol.

Derajat trombositopenia

Trombositopenia adalah jumlah trombosit rendah dalam darah kurang dari 100.000/ μ L.

Derajat trombositopenia dibagi menjadi 3, yaitu:

- a. ringan (jumlah trombosit 50.000–100.000/ μ L)
- b. sedang (jumlah trombosit 20.000–50.000/ μ L)
- c. berat (jumlah trombosit kurang dari 20.000/ μ L)

Pemeriksaan sPLA₂ plasma

Pemeriksaan aktivitas sPLA₂ dilakukan dengan metode *correlate enzyme assay*.

Sampel darah vena diambil dari vena cubiti. Darah vena dimasukkan ke dalam tabung *vacutainer* 3 mL yang mengandung antikoagulan natrium sitrat 3,8% (0,129M). Tabung dibolak-balik 8–10 kali hingga seluruh permukaan bagian dalam tabung terlapisi oleh darah. Tiap tabung diberi label (nama penderita, tanggal pengambilan sampel), kemudian segera diproses yaitu dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit, untuk memisahkan plasma. Plasma dimasukkan ke dalam empat tabung *microcentrifuge*, dan segera disimpan ke Bank Jaringan untuk disimpan pada suhu -70 °C sampai dilakukan pemeriksaan.⁷

Prinsip pemeriksaan sPLA₂ plasma

Pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma dilakukan dengan menggunakan substrat spesifik untuk sPLA₂ yang akan diubah menjadi suatu gugus sulfhidril. Gugus sulfhidril akan bereaksi dengan reagen *Ellman* (DTNB). *Dithionitrobenzoic* (DTNB) *acid* akan membentuk produk berwarna kuning bila berikatan dengan senyawa sulfhidril. Absorbans dibaca pada panjang gelombang 405 nm. Absorbans sPLA₂ sampel dipetakan (diplot) dalam kurva standar untuk mendapatkan gambaran aktivitas sPLA₂ sampel.

Reagen untuk pemeriksaan sPLA₂ plasma

Reagen yang dipakai adalah *Assay Designs*® *secretory phospholipase-A₂* (sPLA₂) *kit*. 2007.⁷ Reagen sementara hanya untuk penelitian, belum digunakan untuk keperluan diagnostik maupun terapi.

Pemantapan kualitas

Pemeriksaan aktivitas sPLA₂ dilakukan dalam satu kali jalan (*running*). Pemantapan kualitas dengan kontrol teliti (presisi), yaitu mencari ketidak telitian (impresisi) dari sampel yang diperiksa ulang dua kali (duplikat).

Kontrol ketepatan (akurasi) tidak dikerjakan karena tidak ada bahan kontrol akurasi dan reagensia hanya digunakan untuk kepentingan penelitian.

Analisis statistik

Analisis statistik menggunakan uji korelasi dari Spearman untuk menganalisis korelasi antara aktivitas fosfolipase-A₂ sekretoris plasma dengan derajat trombositopenia pada demam berdarah dengue.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penjaminan mutu hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma

Penjaminan mutu hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma dilakukan dengan mengukur impresisi.

Impresisi merupakan penyimpangan hasil pemeriksaan terhadap nilai rerata. Semakin kecil penyimpangan berarti semakin dekat hasil pemeriksaan satu sama lainnya pada seri pemeriksaan ulang. Impresisi *within run* pada penelitian ini adalah SD 0,0157 unit/mL, dan CV 2,92%.

Penjaminan mutu pemeriksaan jumlah trombosit

Penjaminan mutu hasil pemeriksaan jumlah trombosit dengan alat *Cell-Dyn 3200, hematology analyzer* dilakukan dengan pemeriksaan bahan kontrol *Cell-Dyn 26 Plus Control*, untuk level rendah, normal, dan tinggi. Nilai yang didapatkan pada pemeriksaan bahan kontrol harus masuk dalam nilai rentang yang terdapat dalam alat sisipan (*kit insert*) bahan kontrol. Hasil pemeriksaan jumlah trombosit dengan *hematology analyzer* dikonfirmasi dengan jumlah trombosit di hapusan darah tepi. Konfirmasi tersebut menggunakan perkiraan (estimasi) jumlah trombosit melalui hapusan darah tepi (HDT) dengan mikroskop FN-18 (*Field number*). Hasil tersebut menunjukkan estimasi jumlah trombosit per μ L sesuai dengan banyaknya trombosit tiap 18 lapang pandang (pembesaran 1000 \times , menggunakan minyak imersi) dikalikan dengan 1000. Jumlah trombosit diperkirakan normal bila dengan FN-18 ditemukan 8–25/lp.⁸⁻⁹

Karakteristik subjek penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancang bangun potong lintang (*cross sectional*), untuk mengetahui korelasi antara aktivitas sPLA₂ dengan derajat trombositopenia pada demam berdarah dengue.

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 45 sampel, yang terdiri dari 31 penderita pria (68,9%) dan 14 penderita wanita (31,1%), dengan rentang usia 18 hingga 48 tahun dan rerata usia 21 tahun. Karakteristik sampel penderita bisa dilihat pada tabel 1.

Sampel penelitian ini diambil dari penderita DBD derajat I, II, dan III, dengan sampel terbanyak pada DBD derajat II, yaitu sebanyak 35 sampel (77,8%). Berdasarkan lamanya demam, didapatkan sampel

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian Penderita DBD

Jenis Kelamin	Pria	31 (68,9%)
	Wanita	14 (31,1%)
Usia	Rentang	18–48 tahun
	Rerata	21 tahun
Lama Demam	Demam hari kedua	5 (11,1%)
	Demam hari ketiga	11 (24,4%)
	Demam hari keempat	15 (33,3%)
	Demam hari kelima	14 (31,1%)
Diagnosis	DBD derajat I	7 (15,6%)
	DBD derajat II	35 (77,8%)
	DBD derajat III	3 (6,7%)

penderita DBD dengan demam hari kedua, ketiga, keempat, dan kelima, dengan sampel terbanyak pada demam hari keempat, yaitu sebanyak lima belas sampel (33,3%), yang dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma pada penderita DBD dewasa

Aktivitas sPLA₂ plasma penderita DBD pada penelitian ini berkisar antara 36,9 unit/ml hingga 195,6 unit/mL dengan rerata 97,49 unit/mL dan SD 30,06 unit/mL. Hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ pada penderita DBD. Aktivitas sPLA₂ pada tiga sampel penelitian didapatkan masih dalam rentang normal, dan ketiganya termasuk dalam trombositopenia ringan, sedangkan pada 42 sampel didapatkan peningkatan aktivitas sPLA₂.

Berdasarkan lama demam didapatkan rerata aktivitas sPLA₂ meningkat pada penderita DBD dengan demam hari kedua, yaitu rerata 130,10 unit/mL, kemudian mengalami penurunan pada hari ketiga dan keempat, dengan rerata aktivitas

sPLA₂ terendah pada hari keempat demam, yaitu 87,77 unit/mL, serta mulai meningkat kembali pada penderita DBD dengan demam hari kelima (lihat tabel 2). Didapatkan korelasi yang bermakna antara aktivitas sPLA₂ dengan lamanya demam $p = 0,04$ ($p < 0,05$). Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara aktivitas sPLA₂ pada hari kedua dan keempat demam, dengan $p = 0,029$ ($p < 0,05$) (Tabel 4).

Berdasarkan derajat beratnya DBD didapatkan peningkatan aktivitas sPLA₂ pada penderita DBD derajat I, II, dan III. Rerata aktivitas tertinggi pada kelompok DBD derajat II, yaitu 100,35 unit/mL (lihat tabel 3). Analisis statistik menunjukkan bahwa tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara aktivitas sPLA₂ dengan derajat beratnya DBD, dengan $p = 0,502$.

Jumlah trombosit yang diperoleh dikelompokkan menjadi tiga derajat, yaitu ringan (jumlah trombosit 50.000–100.000/ μ L), sedang (jumlah trombosit 20.000–50.000/ μ L), dan berat (jumlah trombosit kurang dari 20.000/ μ L). Pada penelitian ini didapatkan hasil dengan rincian sebagai berikut, trombositopenia ringan sebanyak 20 penderita (44,4%), trombositopenia sedang sebanyak 18 penderita (40,0%), dan trombositopenia berat sebanyak 7 penderita (15,6%). Pada penelitian ini persentase terbanyak adalah pada trombositopenia ringan.

Analisis korelasi hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma dengan derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa

Rerata aktivitas sPLA₂ plasma meningkat dengan semakin berat derajat trombositopenia. Rerata aktivitas sPLA₂ plasma pada trombositopenia ringan, sedang,

Tabel 2. Aktivitas sPLA₂ pada berbagai lamanya demam

Lama Demam	Jumlah sampel	Rerata aktivitas sPLA ₂ (unit/mL)	Standar Deviasi	Rentang aktivitas sPLA ₂ (unit/mL)
Demam hari kedua	5	130,10	45,18	70,60–195,90
Demam hari ketiga	11	91,91	23,66	39,40–128,90
Demam hari keempat	15	87,77	28,41	36,90–124,50
Demam hari kelima	14	100,64	24,01	54,50–137,80
Jumlah seluruh	45	97,49	30,06	36,9–195,90

Tabel 3. Aktivitas sPLA₂ pada berbagai derajat DBD

Derajat DBD	Jumlah sampel	Rerata aktivitas sPLA ₂ (unit/mL)	Standar Deviasi	Rentang aktivitas sPLA ₂ (unit/mL)
I	7	87,54	20,49	50,00–114,00
II	35	100,34	32,43	36,90–195,90
III	3	87,40	9,99	79,70–98,70
Jumlah seluruh	45	97,49	30,06	36,90–195,90

Derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa

Tabel 4. Aktivitas sPLA₂ pada berbagai derajat trombositopenia

Derajat Trombositopenia	Jumlah sampel	Rerata aktivitas sPLA ₂ (unit/mL)	Standar Deviasi	Rentang aktivitas sPLA ₂ (unit/mL)
Ringan	20	91,65 unit/mL	29,86	36,90–139,20
Sedang	18	98,94 unit/mL	25,19	50,00–137,80
Berat	7	110,47 unit/mL	41,12	83,10–195,90
Jumlah seluruh	45	97,49 unit/mL	30,06	36,90–195,90

dan berat, berturut-turut adalah 91,65 unit/mL, 98,94 unit/mL, dan 110,47 unit/mL (lihat tabel 4).

Analisis statistik menggunakan uji korelasi Pearson untuk menentukan korelasi antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna ($p = 0,579$) antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa.

Didapatkan tiga sampel dengan aktivitas sPLA₂ masih terdapat dalam rentang normal dan ketiganya termasuk dalam derajat trombositopenia ringan, sedangkan pada 42 sampel didapatkan peningkatan aktivitas sPLA₂ dengan derajat trombositopenia yang bervariasi.

Penjaminan mutu dan reliabilitas sampel

Reagen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kit dari *Assay Designs* dengan prinsip pemeriksaan cara fotometri yang mampu mendeteksi aktivitas sPLA₂ sampai dengan 5 unit/mL.⁷ Penjaminan mutu hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma dalam penelitian ini telah dilakukan dengan menghitung impresisi *within run* terhadap 10 sampel, dan didapat nilai SD sebesar 0,0157 dan CV sebesar 2,92%. Besarnya CV yang direkomendasikan untuk penelitian adalah kurang dari 5% (PDS Patklin, 1995). Dalam penelitian ini nilai CV < 5%. Hal ini menunjukkan bahwa mutu hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma cukup baik

Penjaminan mutu terhadap hasil pemeriksaan jumlah trombosit dilakukan dengan mengerjakan kontrol kualitas internal alat *Cell-Dyn 3200 hematology analyzer*, bahan kontrol *Cell-Dyn 26 Plus Control*, untuk level rendah, normal dan tinggi. Nilai yang didapat pada pemeriksaan bahan kontrol harus masuk dalam nilai rentang yang terdapat dalam *kit insert* bahan kontrol. Hasil pemeriksaan dengan alat otomatis dikonfirmasi dengan estimasi jumlah trombosit di hapusan darah tepi. Contoh darah vena untuk pemeriksaan hitung trombosit, tidak dikerjakan ulang dua kali di penelitian ini, sehingga ketidaktepatan (impresisi) pemeriksaan hitung trombosit tidak dapat dihitung. Pemeriksaan jumlah trombosit yang digunakan dalam penelitian ini dengan metode

optikal/*light scattering*. Alat diatur sedemikian rupa sehingga hanya partikel dalam rentang ukuran trombosit yang dapat dihitung. Metode ini lebih mudah dikerjakan, dengan tingkat kesalahan yang lebih kecil dibandingkan metode tangan (manual) dengan menggunakan kamar hitung.

Penderita DBD yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah penderita DBD derajat I, II, dan III yang mengalami demam antara dua sampai dengan tujuh hari, tetapi tidak dibatasi lama demam pada hari tertentu. Hal ini merupakan salah satu keterbatasan penelitian ini.

Pemeriksaan aktivitas sPLA₂ menggunakan sampel plasma, sebab lebih baik daripada serum, tetapi harus diproses dengan cepat dan segera simpan dalam suhu beku. Serum memiliki banyak kelemahan, antara lain proses yang lebih lama untuk memisahkan serum, leukosit yang teraktivasi selama pembekuan darah hingga memproduksi sitokin serta protease dalam serum yang dapat mengganggu pemeriksaan.¹⁰

Pada penelitian ini digunakan plasma sitrat yang telah diproses dengan cepat untuk mengatasi kelemahan plasma pada pemeriksaan aktivitas sPLA₂. Setelah pengambilan sampel, darah dengan antikoagulan natrium sitras segera disentrifus untuk mendapatkan plasma segera disimpan pada suhu -70° C.

Aktivitas sPLA₂ Plasma pada Penderita DBD

Aktivitas sPLA₂ plasma di penderita DBD yang ditemukan pada penelitian ini mengalami peningkatan dengan nilai rerata 97,49 unit/mL. Aktivitas sPLA₂ plasma penderita DBD yang terendah adalah 36,9 unit/mL, dan yang tertinggi mencapai 195,6 unit/mL.

Aktivitas katalisis sPLA₂ pada plasma orang sehat adalah 15,1–47,8 unit/mL.¹² Aktivitas sPLA₂ pada penelitian ini diperoleh dari sampel penderita DBD derajat I, II, dan III, dan didapatkan sebagian besar sampel mengalami peningkatan aktivitas sPLA₂, yaitu 42 sampel (93,3%) dari 45, sedangkan tiga sampel menunjukkan aktivitas sPLA₂ masih dalam rentang normal. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang sebelumnya. Penelitian oleh Nevalainen tahun 1993,¹³ mendapatkan bahwa pada infeksi virus terjadi peningkatan sedang kadar PLA₂, yaitu 10–50 kali nilai normal, sedangkan pada infeksi bakterial mencapai 100–200 kali nilai normal.

Penelitian yang dilakukan oleh Nevalainen pada tahun 1997,¹³ meneliti kadar fosfolipase-A₂ pada 49 penderita dewasa dengan infeksi virus DEN-3 di *Cook Islands*, melaporkan bahwa rerata kadar fosfolipase-A₂ adalah 77,4 µg/L, dengan SD 99,9, dan rentang kadar PLA₂ 3,2–586,0 µg/L. Kadar fosfolipase-A₂ pada 40 dari 49 sampel (90%) lebih tinggi dari nilai batas atas rentang normal.

Juffrie *et al* pada tahun 2001,¹⁴ melakukan penelitian mengenai mediator inflamasi pada anak dengan infeksi virus dengue di Yogyakarta. Kadar sPLA₂ yang diperoleh pada penderita terinfeksi dengue lebih tinggi secara bermakna bila dibandingkan dengan anak yang sehat, dengan $p < 0,05$. Didapatkan 92,5% penderita DBD mengalami peningkatan kadar sPLA₂. Penderita dengan sindroma syok dengue memiliki kadar sPLA₂ yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan penderita dengan tekanan darah yang normal, dengan $p < 0,05$.

Berdasarkan lama demam, di sampel penelitian ini didapatkan korelasi yang bermakna antara aktivitas sPLA₂ dengan lamanya demam, dengan $p = 0.04$. Peningkatan aktivitas sPLA₂ pada penelitian ini menunjukkan pola yang bifasik, yaitu meningkat tertinggi di hari kedua demam, kemudian mengalami penurunan pada hari ketiga dan keempat demam, mencapai aktivitas terendah pada hari keempat demam, serta mengalami peningkatan kembali pada hari kelima demam. Peningkatan aktivitas sPLA₂ terjadi akibat adanya hiperaktivitas makrofag yang terinfeksi virus dengue, yang mensekresi enzim sPLA₂. Enzim ini dikatakan juga memperberat kebocoran endotel pembuluh darah pada penderita DBD, sehingga juga dapat memperberat perjalanan penyakit DBD.⁴ Kemungkinan sekresi sPLA₂ oleh makrofag mencapai aktivitas tertinggi pada hari kedua demam.

Demam penderita DBD dimulai dengan demam yang mendadak tinggi, kemudian mulai mengalami penurunan pada hari keempat sampai kelima, yang dapat disertai dengan renjatan (syok) saat demam sudah turun. Aktivitas sPLA₂ di penelitian ini mengalami peningkatan kembali pada hari kelima, hal ini kemungkinan karena enzim ini juga dapat memperberat kebocoran endotel pembuluh darah, di mana renjatan (syok) akibat kebocoran plasma juga sering terjadi pada hari keempat atau kelima demam. Rerata aktivitas sPLA₂ didapatkan meningkat pada DBD derajat I, II, dan III, dengan rerata tertinggi pada DBD derajat II, dan menurun pada DBD derajat III, tetapi dari analisis statistik menunjukkan bahwa tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara aktivitas sPLA₂ dan derajat beratnya DBD, dengan $p = 0,502$. Hal ini mungkin disebabkan masih banyak faktor lain yang mempengaruhi derajat DBD, antara lain aktivitas komplemen dan sitokin proinflamasi lain, yang tidak ikut diteliti.

Derajat trombositopenia pada penderita DBD

Berdasarkan jumlah trombosit pada penderita DBD, dikelompokkan menjadi tiga derajat trombositopenia, yaitu ringan, sedang, dan berat. Didapatkan penderita DBD dengan derajat trombositopenia ringan yang terbanyak.

Penderita DBD yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah penderita DBD yang mengalami demam antara dua sampai dengan tujuh hari, tetapi tidak dibatasi pada lamanya demam pada hari tertentu. Hal ini merupakan salah satu keterbatasan penelitian ini, karena terdapat fluktuasi jumlah trombosit pada penderita DBD.

Patogenesis trombositopenia DBD masih banyak diperdebatkan sampai saat ini, dan banyak faktor yang berpengaruh.

Trombositopenia DBD melibatkan dua mekanisme utama, yaitu penurunan produksi dan peningkatan destruksi perifer atau peningkatan penggunaan trombosit. Trombositopenia di fase awal penyakit, yaitu hari pertama sampai dengan hari keempat, disebabkan oleh penurunan produksi trombosit. Trombosit di saat tersebut dapat mencapai 20.000 – 50.000/mm³. Trombositopenia pada hari-ke lima sampai dengan hari ke delapan terutama disebabkan oleh penghancuran trombosit di sirkulasi.⁴

Adanya pengaruh supresi sumsum tulang terhadap penurunan jumlah trombosit pada penelitian ini, masih sulit untuk dianalisa. Selain itu penurunan jumlah trombosit juga dapat disebabkan karena adanya agregasi trombosit dan adesi trombosit di dinding endotel yang mengalami kerusakan, yang antara lain dapat disebabkan oleh aktivitas enzim fosfolipase yang menghasilkan senyawa *eicosanoid*, pembentukan tromboksan, prostaglandin, dan mediator inflamasi lain yang semakin memperberat kerusakan endotel pembuluh darah.

Analisis korelasi hasil pemeriksaan aktivitas sPLA₂ plasma dengan derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa

Korelasi antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia di penderita DBD dewasa, pada penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi Pearson. Rerata aktivitas sPLA₂ plasma meningkat dengan semakin berat derajat trombositopenia. Rerata aktivitas sPLA₂ plasma pada trombositopenia ringan, sedang, dan berat, berturut-turut adalah 91,65 unit/mL, 98,94 unit/mL, dan 110,47 unit/mL.

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna ($p = 0,579$) antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia pada penderita DBD dewasa. Hal ini mungkin disebabkan oleh banyaknya faktor penyebab lain yang mempengaruhi terjadinya trombositopenia

pada DBD, yang belum dapat dianalisa di penelitian ini, antara lain pengaruh supresi sumsum tulang, serotipe virus dengue, dan adanya pengaruh aktivitas sitosolik fosfolipase-A₂ (cPLA₂) yang juga ikut membentuk senyawa arakidonat, serta pengaruh sitokin proinflamasi yang lain.

Masih belum banyak penelitian *in vivo* mengenai pengaruh sPLA₂ pada perjalanan penyakit DBD. Penelitian yang dilakukan oleh Nevalainen pada tahun 1997¹³, mendapatkan bahwa terdapat korelasi negatif yang bermakna antara kadar PLA₂ dengan semakin beratnya trombositopenia. Penelitian tersebut mengukur kadar PLA₂ sedangkan penelitian ini mengukur aktivitas sPLA₂. Selain itu pada penelitian oleh Nevalainen¹² hanya menggunakan sampel penderita DBD yang terinfeksi DEN-3, sedangkan pada penelitian ini tidak dibatasi serotipe virus dengue yang menyebabkan DBD dan tidak dilakukan pemeriksaan *serotyping*. Serotipe virus dengue di Indonesia dalam kurun waktu tahun 2003-2005, terbanyak adalah DEN-2, diikuti oleh DEN-3, DEN-4 dan DEN-1.¹⁵ Serotipe virus dengue mungkin juga mempengaruhi perjalanan penyakit DBD dan derajat beratnya DBD.

Pembentukan asam arakidonat oleh enzim fosfolipase tidak hanya disebabkan oleh aktivitas sPLA₂ saja, tetapi juga dapat dipengaruhi oleh aktivitas cPLA₂ di dalam sel yang juga dikatakan secara spesifik dapat membentuk asam arakidonat. Didapatkan tiga sampel dengan aktivitas sPLA₂ masih terdapat dalam rentang normal dan ketiganya termasuk dalam derajat trombositopenia ringan, sedangkan pada 42 sampel didapatkan peningkatan aktivitas sPLA₂ dengan derajat trombositopenia yang bervariasi. Hal ini kemungkinan karena pada penderita dengan aktivitas sPLA₂ yang masih normal, derajat kerusakan endotel yang terjadi lebih ringan dibandingkan dengan penderita dengan peningkatan aktivitas sPLA₂, sehingga derajat penurunan trombosit pada kelompok sPLA₂ yang normal masih termasuk dalam derajat ringan.

Masih banyak kelemahan yang terdapat dalam penelitian ini, oleh karena itu masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh aktivitas sPLA₂ pada perjalanan penyakit DBD.

Keterbatasan penelitian

Masih banyak terdapat kelemahan dalam penelitian ini, antara lain:

Masih terdapat beberapa faktor lain yang mempengaruhi trombositopenia, yang masih sulit untuk dikendalikan dalam penelitian ini, yaitu pengaruh: supresi sumsum tulang, serotipe virus dengue, aktivitas cPLA₂ (*cytosolic-Phospholipase-A₂*) yang juga ikut membentuk senyawa arakidonat, pengaruh sitokin proinflamasi yang lain.

Tidak dikerjakan pemeriksaan duplikasi pada pemeriksaan hitung trombosit untuk mengetahui impresi pemeriksaan dengan alat *hematology analyzer*.

SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal, yaitu:

Pada penderita DBD dewasa, dijumpai peningkatan aktivitas sPLA₂ dengan rerata 97,49 unit/mL dan SD 30,06 unit/mL. Peningkatan tersebut kemungkinan disebabkan oleh adanya hiperaktivitas makrofag yang terinfeksi virus dengue, yang memproduksi sPLA₂ dan merangsang produksi sitokin proinflamasi yang lain yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit DBD.

Terdapat peningkatan rerata aktivitas sPLA₂ dengan bertambah berat derajat trombositopenia, tetapi tidak terdapat korelasi antara aktivitas sPLA₂ plasma dan derajat trombositopenia di penderita DBD dewasa.

Pada penderita DBD dewasa dijumpai penurunan jumlah trombosit yang bervariasi dari derajat ringan, sedang, dan berat. Di penelitian ini didapatkan bahan pemeriksaan yang terbanyak derajat trombositopenia ringan. Penurunan tersebut mungkin disebabkan oleh peningkatan kerusakan (destruksi) dan pemakaian (konsumsi) trombosit serta penurunan produk trombosit di sumsum tulang.

Terdapat korelasi antara aktivitas sPLA₂ dengan lamanya demam pada penderita DBD. Didapatkan pola peningkatan aktivitas sPLA₂ yang bifasik, yaitu tertinggi pada penderita DBD demam hari kedua, menurun pada hari ketiga dan keempat, serta mengalami peningkatan kembali pada hari kelima demam.

Tidak didapatkan korelasi antara aktivitas sPLA₂ dengan derajat beratnya DBD.

Diharapkan penelitian dengan populasi yang lebih memadai sesuai dengan perhitungan statistik melibatkan penderita DBD derajat I, II, III, dan IV.

Penelitian dikaji tentang kadar sitokin proinflamasi lain di penderita DBD, antara lain IL-1 β , IL-6, TNF- α yang juga mempengaruhi perjalanan penyakit DBD serta pengaruh serotype virus dengue terhadap aktivitas sPLA₂ pada DBD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Airlangga atas dana untuk membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, and Control, Geneva, 1997; 17–27.
2. Soewandojo E. Tatalaksana Demam Berdarah Dengue pada Orang Dewasa. Editor: Suharto, Hadi U, Nasronudin. Dalam: Seri Penyakit Tropik Infeksi: Perkembangan Terkini dalam Pengelolaan Beberapa Penyakit Tropik Infeksi. Surabaya, Airlangga University Press, 2004; 113–129.
3. 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. 2008; 401–8.
4. Nasronudin. Immunopatofisiologi Infeksi Virus Dengue. Editor: Nasronudin, Usman Hadi, Vitanata, Erwin AT, Bramantono, Suharto, Eddy Soewandojo. Dalam: Penyakit Infeksi di Indonesia. Surabaya, Airlangga University Press, 2007; 40–56.
5. Krishnamurti C, Peat RA, Cutting MA, and Rothwell SW, 2002. Platelet Adhesion to Dengue-2 Virus-Infected Endothelial Cells. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002; 66(4): 435–441.
6. Polgar J, Kramer Rm, Suzane L. UM, Jakubowski JA, and Clemetson KJ. Human Group II 14 kDa Phospholipase A₂ Activates Human Platelets. *Biochemistry Journal*, 2007; 327: 259–265.
7. Assay Designs, Secretary Phospholipase A₂ Kit Insert, USA, 2007; 1–8.
8. Soedewo HS, et al. Estimasi Jumlah Trombosit dari Hapusan Darah Tepi pada Orang Normal. Dalam: Konas-IX PHTDI. Semarang, 2001; 7–9.
9. Standar Prosedur Operasional. Divisi Hematologi Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, 2007.
10. Handojo I. Imunoasai untuk Penyakit Infeksi Viral. Dalam: Imunoasai Terapan pada Beberapa Penyakit Infeksi. Surabaya, Airlangga University Press, 2004; 163–176.
11. Soegianto S. Aspek Immunologi Penyakit Demam Berdarah Dengue. Editor: Soegianto S. Dalam: Demam Berdarah Dengue Tinjauan dan Temuan Baru di Era 2003. Surabaya, Airlangga University Press, 2004; 11–25.
12. Osborne AG, Pretel PE. Rapid Assay of Phospholipase A₂ Activity in Plasma and Synovial Fluid. *Clinical Chemistry*, 1995; 41(1): 118–119.
13. Nevalainen TJ, Losacker W. Serum Phospholipase A₂ in Dengue. *Journal of Infection*, 1997; 35: 251–252
14. Juffrie M, Meer GMV, Hack CE., Haasnoot K, Sutaryo, Veerman AJP, and Thijs LG. Inflammatory Mediators in Dengue Virus Infection in Children: Interleukin-6 and Its Relation to C-Reactive Protein and Secretary Phospholipase A₂. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001; 65(1): 70–75.
15. Aryati, Soetjipto, Soejoko H, Fedik R, Soegianto S, 2006. Profil Serotipe Virus Dengue di Indonesia tahun 2003–2005. *Majalah Kedokteran Tropis Indonesia*. 2006; Maret, 17(1): 72–80.