

RINGKASAN

Perubahan Kadar Sitokin TNF α , IL-1 β , IL-6 dan Molekul Agregasi vWF dan PGI $_2$ pada Berbagai Tingkat Trombositopenia pada Penyakit Demam Berdarah Dengue

Studi patobiologi terhadap trombositopenia pada penyakit demam berdarah dengue

Djoni Djunaedi

Diagnosis Demam Berdarah Dengue (DBD) ditetapkan berdasar kriteria WHO, yang mempersyaratkan kecenderungan perdarahan dan trombositopenia, dengan konfirmasi pemeriksaan serologis IgM dan IgG anti dengue atau konfirmasi isolasi virus dengue (Daniel, 2002; Kuno, 1991; Lam, 1993, Vorndam, 1997). Trombositopenia pada DBD antara lain terjadi melalui mekanisme agregasi trombosit akibat endotel yang teraktivasi (Anderson, 1997; Sugianto, 1994). Aktivasi endotel pada infeksi virus DBD disebabkan oleh sitokin, terutama TNF α , IL-1 β dan IL-6 (Anderson, 1997; Bethell, 1998; Hadinegoro, 1996; Kurane, 1992; Lyngkaran, 1995; Suharti, 2001). Perkembangan perdarahan yang terjadi pada penderita DBD sulit diprediksi dan dapat berakibat fatal (Hadinegoro, 1999b; Lum, 1999; Suharti, 1999).

Salah satu masalah yang masih ada sampai saat ini adalah mekanisme agregasi trombosit pada berbagai tingkat trombositopenia pada penderita DBD belum dapat dijelaskan. Pengungkapan pengaruh molekul agregasi terhadap kejadian trombositopenia pada penderita DBD dapat dipakai sebagai pijakan untuk meramalkan kejadian trombositopenia. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan perbedaan perubahan kadar sitokin (TNF α , IL-1 β , IL-6) dan molekul agregasi (vWF, PGI $_2$) pada berbagai tingkat trombositopenia pada penderita DBD, sedang hipotesis yang diuji dalam penelitian ini adalah: ada perbedaan perubahan kadar sitokin (TNF α , IL-1 β , IL-6) dan molekul agregasi (vWF, PGI $_2$) pada berbagai tingkat trombositopenia pada penderita DBD.

Penelitian observasional-prospektif dikerjakan terhadap penderita DBD yang memenuhi kriteria inklusi dengan bahan penelitian berupa darah vena yang diambil secara sekuensial pada hari pertama, ke-2 dan ke-3. Pemeriksaan IgM dan IgG anti dengue dikerjakan dengan menggunakan *dengue fever rapid test*, pemeriksaan TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dikerjakan dengan menggunakan piranti *quantikine high sensitivity human cytokine immunoassay*, dan pemeriksaan vWF, PGI $_2$ dikerjakan dengan menggunakan prosedur ELISA.

Hasil analisis multivariat dan diskriminan terhadap perubahan antara pengamatan 1 dan 2, dan pengamatan 2 dan 3 dari ke-6 variabel penelitian menunjukkan Wilks' Lambda = 0.638 dengan p=0.008 dan trombosit serta vWF sebagai variabel pembeda paling dominan dengan kekuatan pembeda sebesar 70.5%.

Trombositopenia berat ditemukan pada fase awal penyakit dan trombositopenia ringan atau hitung trombosit menuju normal ditemukan pada fase penyembuhan penyakit. Kadar $\text{TNF}\alpha$ yang meningkat pada fase awal penyakit berperan sebagai stresor terhadap endotel sehingga endotel melepaskan vWF yang selanjutnya mengaktivasi agregasi trombosit. Peningkatan kadar $\text{TNF}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ pada fase penyembuhan penyakit diikuti oleh penurunan kadar vWF. Nampaknya peran peningkatan kadar $\text{TNF}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ dalam pelepasan vWF memerlukan kehadiran trombin. Peran signifikan $\text{IL-1}\beta$ dan IL-6 dalam mekanisme agregasi trombosit dalam penelitian ini tidak nampak sebab perubahan kadar ke-2 sitokin tersebut ditemukan masih dalam batas normal. Pada fase penyembuhan terjadi peningkatan kadar PGI_2 dan penurunan kadar vWF. Ini berarti PGI_2 dan vWF memegang peran penting dalam proses agregasi trombosit.

Kesimpulan: (1) perubahan kadar sitokin $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ dan IL-6 tidak menunjukkan peran signifikan pada mekanisme agregasi trombosit, (2) jumlah trombosit menurun pada keadaan di mana vWF memfasilitasi agregasi trombosit, (3) kontribusi positif molekul vWF menyebabkan penghentian proses agregasi trombosit, dan (4) perubahan positif kadar molekul vWF dapat dipakai sebagai prognostik indikator terhadap perubahan negatif hitung trombosit.

Saran: (1) uji empirik pemberian molekul antibodi-anti vWF diikuti PGI_2 pada penderita DBD fase akut dengan kecenderungan trombositopenia, (2) pemeriksaan kadar sitokin dan molekul agregasi secara sekuensial terhadap penderita DBD perlu dilakukan segera setelah diagnosis DBD ditetapkan dan dalam kurun waktu lebih dari 3 hari, dan (3) penelitian yang melibatkan trombin dalam kombinasi dengan $\text{TNF}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ dalam meningkatkan sekresi vWF oleh endotel.

ABSTRACT

The Changes in the Concentration of Cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6 and Aggregation Molecules vWF and PGI $_2$ in Different Levels of Thrombocytopenia in Dengue Hemorrhagic Fever Patients

A Pathobiologic Study of Thrombocytopenia in Dengue Hemorrhagic Fever patients

Djoni Djunaedi

The uncovering of the influence of molecular aggregation and cytokines to the occurrence of thrombocytopenia in DHF patients could be used as the basis in predicting the occurrence of thrombocytopenia. Therefore, the purpose of the study was to test the difference changes in the concentration of molecular aggregation (vWF, PGI $_2$) and cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6) in different levels of thrombocytopenia in DHF patients.

A prospective-observational study was undertaken involving DHF patients that fit the inclusion criteria utilizing a 3-day sequentially drawn vein blood of those patients beginning in the first day of their admissions. The IgM and IgG anti dengue test was conducted utilizing the dengue fever rapid test, the TNF α , IL-1 β and IL-6 test was conducted utilizing the quantikine high sensitivity human cytokine immunoassay, and the vWF and PGI $_2$ test was conducted utilizing the ELISA procedure. The multivariate and discriminant analyses tests on the deltas between day 1 and 2 observations, and between day 2 and 3 observations of the 6 variables showed Wilks' Lambda = 0.638 with p=0.008 and platelets and vWF as the most powerful discriminating variable i.e. 70.5%.

The findings of this study indicated that in DHF patients (1) the changing of the concentration of TNF α , IL-1 β and IL-6 cytokines do not play a significant roles in the mechanism of platelets aggregation, (2) platelets count decreases in a condition in which vWF facilitated platelets aggregation, (3) the changing of a positive contribution of vWF causes a determination of the process of platelets aggregation, and (4) a positive changing of vWF's concentration can be used as a prognostic indicator of a negative changing of platelets count. Recommendations for futher study include (1) empirical tests through the provision of anti-vWF antibody and PGI $_2$ in the acute DHF patients with thrombocytopenia's tendency, (2) sequential examination of the concentration of cytokines and aggregation molecules should be conducted to DHF patients as soon as positive diagnosis is established in a period of more than 3 days, and (3) study involving thrombin in combination with TNF α and IL-1 β that encourage vWF secretion by endothelials.

Key words: DHF, thrombocytopenia, vWF