BAB II

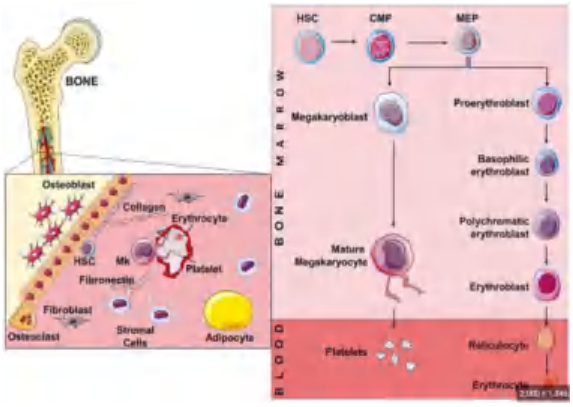
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Trombositopenia

2.1.1 Definisi

Trombositopenia didefinisikan sebagai kondisi dengan jumlah trombosit di darah tepi dibawah nilai normal. Jumlah trombosit darah normal dalam populasi umum adalah 150.000-450.000/mm^3. Usia rata-rata trombosit adalah 7 - 10 hari.[1]

Relevansi dari trombositopenia pada setiap individu bervariasi dan tergantung pada manifestasi klinis. Karena trombosit memainkan peran dalam menjaga integritas dinding pembuluh darah, trombositopenia berhubungan dengan kerusakan hemostasis primer. Perdarahan spontan secara klinis biasanya terjadi dengan jumlah platelet < 20 x 10^9 /L. Pada kondisi yang lain, jumlah trombosit yang rendah merupakan satu-satunya manifestasi awal dari penyakit dasar, yang mana mempunyai risiko yang lebih tinggi dari trombositopenia itu sendiri atau merupakan sebuah penanda yang penting dari aktivitas penyakit.[1,2,10]



Gambar 1: Patomekanisme Produksi Trombosit

Optimized using
trial version
www.balesio.com

i

tiologi trombositopenia sangat beragam sehingga sulit di identifikasi. Namun

rkan mekanisme utama penyebab trombositopenia sering dijumpai adalah:

1. Penurunan Produksi Trombosit di Sumsum Tulang

Penurunan produksi trombosit disebabkan hipoplasia megakariosit terjadi karena penggantian sumsum tulang oleh sel leukemia dan infiltrasi sel ganas pada metastasis kanker maupun limfoma sehingga akan menurunkan jumlah trombosit karena berkurangnya megakariosit di sumsum tulang. Bisa juga karena obat kemoterapi sehingga mengakibatkan kerusakan sel hematopoetik di sumsum tulang. Kemoterapi dan radioterapi mempengaruhi DNA sehingga mengganggu pembelahan dan pematangan sel. Supresi sumsum tulang secara luas dapat melibatkan seri eritrosit, leukosit dan trombosit. Misalnya pada penderita Anemia Aplastik, *Myelodisplastik Syndrome* (MDS), keganasan hematologi (leukemia), dan *Chemotherapy Induced Thrombocytopenia* (CIT).[2,3]

2. Peningkatan Destruksi Trombosit di Perifer

Destruksi perifer trombosit dapat menyebabkan trombositopenia melalui mekanisme yang diperantarai oleh komplemen dan antibodi. Destruksi trombosit yang dimediasi autoantibodi dapat di induksi oleh obat-obatan yang dikonsumsi, infeksi maupun gangguan autoimun.[2,4,10]

Mekanisme gangguan autoantibodi pada kondisi trombositopenia disebabkan oleh absennya toleransi imunologis terhadap autoantigen pada trombosit dalam tubuh. Disregulasi dari respon sel T menyebabkan ketidakseimbangan dari rasio sel T helper yaitu Th1 dan Th2 yang dapat menimbulkan hiperaktivitas dan produksi dari sel T sitotoksik. Hiperaktivitas dari sel T sitotoksik dapat meningkatkan destruksi trombosit.

Sel B berperan dalam memfasilitasi produksi autoantibodi serta akselerasi klirens trombosit. Autoantibodi mengopsonisasi trombosit dan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

mengakibatkan aktivasi sistem komplemen, juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Agregasi trombosit terjadi sebagai akibat dari perlekatan kompleks antigen antibodi pada membran trombosit, mengakibatkan pengeluaran adenosin difosfat sehingga trombosit melekat satu sama lain. Hal ini akan menyebabkan trombosit dihancurkan oleh *retikulo endothelial system* (RES) melalui aktivasi monosit sehingga terjadi fagositosis terhadap trombosit, yang pada akhirnya menyebabkan trombositopenia.[10,11]

Misalnya penyakit *Immune Thrombocytopenic* (ITP), di mana terjadi destruksi trombosit prematur melalui mekanisme autoantibodi. Antibodi antiplatelet melalui aktivasi limfosit B yang sebagian besar didominasi oleh immunoglobulin G (IgG) berkorelasi terhadap glikoprotein (GP) antigen trombosit seperti kompleks GP IIb/IIIa dan GP Ib/IX akan menyebabkan destruksi trombosit prematur sehingga jumlah trombosit dalam sirkulasi menurun.[10,11]

3. Peningkatan Konsumtif Trombosit di Perifer

Pada kondisi DIC dan terjadinya sepsis dapat menyebabkan trombositopenia melalui peningkatan respon sitokin pro inflamasi yang memicu pematangan sel B. Kemudian sel B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan IgG yang memiliki sifat opsonin yang efektif, serta berkorelasi dengan sel fagosit, monosit, dan makrofag dalam membentuk ikatan bersamaan dengan reseptor Fc, sehingga menyebabkan kerusakan lapisan vaskuler melalui proses *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) yang akan menyebabkan adhesi trombosit ke endotel vaskular sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan gangguan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

keseimbangan prokoagulan-antikoagulan. Kerusakan endotel pembuluh darah tersebut akan menyebabkan terjadinya gangguan vaskular sehingga menyebabkan aktivasi kaskade koagulasi oleh faktor jaringan, konsumsi fibrinogen, deposit fibrin, serta aktivasi dan konsumsi trombosit. Hal tersebut dapat menyebabkan kegagalan fungsi organ multipel.[2,4]

Infeksi tertentu dapat berkaitan dengan trombositopenia, karena dapat mempengaruhi baik produksi trombosit maupun masa hidupnya seperti dengue, malaria, *cytomegalovirus* dan *virus Epstein-Barr* dapat menyebabkan trombositopenia yang berkaitan dengan toksisitas virus terhadap sumsum tulang secara langsung ataupun juga diperantarai mekanisme imun.[2,4]

Beberapa penyebab lain juga dapat berperan dalam penurunan jumlah trombosit yaitu sekuestrasi dari platelet terlihat pada *congestive splenomegaly* karena hipertensi portal yang ditandai dengan redistribusi platelet dari sirkulasi ke splenic pool seperti pada *chronic liver disease*. Trombopoiesis inefektif dapat disebabkan oleh gangguan nutrisi seperti pada defisiensi vitamin B12 dan asam folat karena terjadi defek pada timidin sehingga mengganggu sintesis DNA. Defisiensi besi juga menurunkan ukuran megakariosit dan terjadi supresi endoproliferasi megakariosit.[2,4]

2.1.3 Gejala Klinis

Trombositopenia biasanya menimbulkan manifestasi klinis bila jumlah trombosit kurang dari 50.000/mm^3 seperti peteki, memar dengan atau tanpa trauma dan menorrhagia. Perdarahan spontan sering terjadi bila jumlah trombosit dari 10.000/mm^3. Pasien dengan trombositopenia berat mempunyai risiko untuk timbulnya perdarahan dibandingkan pasien dengan trombositopenia ılan sedang.[1,2]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.1.4 Penegakan Diagnosis

Tujuan dari diagnosis trombositopenia adalah untuk mencari penyebab yang mendasari penurunan kadar trombosit dan untuk menentukan risiko perdarahan, trombosis, dan komplikasi lainnya. Trombositopenia dapat bersifat simptomatik maupun asimptomatik.[1]

Riwayat penyakit dahulu dapat diperoleh informasi yang berharga dan mendukung kearah penegakan diagnosis. Hal-hal yang perlu di investigasi termasuk adanya riwayat trombositopenia dalam keluarga (tidak umum mendiagnosis kongenital trombositopenia pada orang dewasa); waktu manifestasi perdarahan (akut, kronis, atau berulang); riwayat penyakit yang berhubungan dengan penyakit autoimun, infeksi atau keganasan; riwayat kehamilan; obat-obatan dan riwayat vaksinasi; riwayat berpergian (contoh, malaria, demam berdarah); riwayat tranfusi; riwayat transplantasi organ; alkohol dan minuman yang mengandung unsur kina; kebiasaan makan; dan faktor resiko terhadap infeksi retroviral dan hepatitis.[4]

Pemeriksaan fisik harus fokus pada lokasi dan keparahan risiko perdarahan dan kelainan lain yang dapat membantu dalam diagnosis dari trombositopenia seperti adanya kelainan organomegali atau tulang. Pasien dengan trombositopenia biasanya mengalami pendarahan mukokutaneous. Perdarahan jaringan lunak sendi atau luas menunjukkan adanya kelainan koagulasi seperti terjadi pada DIC.[4]

1. Pemeriksaan Darah Rutin dan Darah Tepi

Hasil pemeriksaan darah rutin dan penilaian apusan darah tepi merupakan komponen penting dalam evaluasi awal pasien trombositopenia untuk yingkirkan pseudotrombositopenia, terutama pada pasien tanpa penyebab bositopenia yang jelas.[12]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Pada era pengobatan berbasis gen dan pemeriksaan berbasis molekuler, pemeriksaan hapusan darah tepi tetap masih merupakan suatu pemeriksaan terpenting yang membimbing kita dalam pendekatan diagnosis trombositopenia. Ketika kita menjumpai pasien dengan trombositopenia pada pasien dengan sakit berat, informasi yang segera kita perlukan untuk mengetahui apakah hal tersebut merupakan suatu thrombotic mikroangiopathy (yang ditunjukkan oleh fragmentasi dari RBC) atau leukemia akut yang ditandai dengan peningkatan blast.[13]

Beberapa metode non invasif yang dapat digunakan untuk menentukan penyebab trombositopenia yaitu dengan pemeriksaan indeks trombosit seperti PDW, MPV, P-LCR dan IPF. Studi terbaru menunjukkan bahwa IPF dapat memberikan informasi klinis dan juga sebagai parameter yang relatif baru berpotensi dapat digunakan sebagai diagnostik dan prognostik untuk menilai tingkat trombopoiesis pada pasien dengan trombositopenia. dengan pemeriksaan IPF yang nilainya menunjukkan jumlah proporsi trombosit muda dalam darah tepi.[8,9]

2. Bone Marrow Puncture (BMP)

Tidak ada tes tunggal baik hematologi ataupun biokimiawi yang mampu memberi kesimpulan untuk mengetahui mekanisme trombositopenia. Jika penyebab dari trombositopenia tidak jelas, maka pemeriksaan Bone Marrow Puncture (BMP) harus dilakukan untuk menyingkirkan kelainan utama yang berasal dari sumsum tulang.[13]

Bone Marrow Puncture merupakan pemeriksaan invasif yang sering ukan untuk mengetahui aktivitas trombopoiesis dan masih merupakan lar baku untuk menentukan etiologi trombositopenia. Pemeriksaan ini

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dilakukan untuk melihat jumlah serta struktur sel darah langsung dari sumsum tulang. Pemeriksaan ini sangat invasif dan membuat pasien tidak nyaman, serta tidak dapat dijadikan pemeriksaan secara berulang untuk evaluasi pada pasien dengan trombositopenia.[13,14]

2.1.5 Diferensial Diagnosis Trombositopenia

1. Immune Thrombocytopenia (ITP)

Immune Thrombocytopenia merupakan penyakit autoimun yang disebabkan penghancuran terhadap trombosit karena adanya antibodi dan gangguan produksi megakariosit. Megakariosit dalam sumsum tulang bisa normal atau meningkat pada ITP. Sedangkan kadar trombopoitin dalam plasma yang merupakan progenitor proliferasi dan antibodi dari trombosit mengalami penurunan yang berarti, terutama pada ITP kronis. Pada ITP akut, terjadi peningkatan penghancuran trombosit karena adanya antibodi yang dibentuk saat terjadi respon imun terhadap infeksi bakteri atau virus atau pada pemberian imunisasi, yang bereaksi silang dengan antigen dari trombosit. Mediator-mediator lain yang meningkat selama terjadinya respon imun terhadap infeksi, dapat berperan dalam terjadinya penekanan terhadap produksi trombosit. Pada ITP kronis kemungkinan telah terjadi gangguan dalam regulasi sistem imun seperti pada penyakit autoimun lainnya, yang berakibat terbentuknya antibodi spesifik terhadap trombosit.[4,11]

Trombosit yang bersirkulasi di ikat oleh auto antibodi trombosit kemudian terjadi pelekatan pada reseptor FC makrofag limpa yang mengakibatkan hancuran trombosit. Selain itu, terbentuk juga auto antibodi anti akariosit yang mengurangi kemampuan megakariosit untuk menghasilkan bosit. Terjadi produksi autoantibodi yang meningkatkan penghancuran

Optimized using
trial version
www.balesio.com

trombosit oleh makrofag limpa dan menurunnya produksi trombosit akibat antibodi anti megakariosit.[4,11]

Semua usia dapat mengalami ITP, lebih sering pada wanita dewasa muda dan relatif sering ditemukan pada usia dewasa. Karakteristik ITP adalah trombositopenia <100.000/uL dengan nilai hemoglobin dan leukosit yang normal. Diagnosis ITP ditegakkan dengan mengeksklusi penyebab lain dari trombositopenia seperti kegagalan sumsum tulang atau keganasan.[11]

Berdasarkan kriteria *American Society of Hematology* (ASH), diagnosis ITP dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis yang sesuai dengan trombositopenia tanpa gejala konstitusi lain, seperti penurunan berat badan dan nyeri tulang, tanpa adanya hepatosplenomegali dan limfadenopati, apusan darah tepi yang menunjukkan ukuran trombosit yang normal atau besar, dengan morfologi eritrosit dan leukosit yang normal. Aspirasi sumsum tulang dilakukan jika ada keraguan diagnosis ITP sesuai kriteria di atas, atau pada pasien dengan persisten trombositopenia lebih dari 6 hingga 12 bulan dan pada anak yang tidak respon terhadap imunoglobulin intravena.[11]

Beberapa literatur menganjurkan pemeriksaan IPF sebagai salah satu pemeriksaan yang menunjang diagnosis ITP sehingga dapat mengurangi pemeriksaan aspirasi sumsum tulang yang tidak perlu.[15]

Studi dilakukan oleh Adly dkk, IPF diperiksa menggunakan alat *Sysmex XE-2100*. Penelitian ini mendapatkan pasien dengan keganasan memiliki kadar IPF yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok ITP dan kontrol ,001). Pasien dengan ITP memiliki kadar IPF yang lebih tinggi dibandingkan mpok keganasan dan kontrol (p<0,001). Pasien dengan ITP kronik memiliki r IPF yang lebih tinggi dibandingkan dengan ITP akut (p<0,05). Studi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

McDonnell dkk, juga mendapatkan hasil yang serupa, yaitu nilai IPF lebih tinggi secara signifikan pada pasien ITP dibandingkan dengan kegagalan sumsum tulang.[16]

Korelasi kuat terdeteksi antara jumlah trombosit dan IPF pada ITP. Pada pasien ITP, nilai median IPF berkisar antara 5,7–22,3% telah terbukti meningkat dengan sensitivitas dan spesifisitas 54% dan 92% dengan nilai cut off IPF sebesar 7,3%.[3]

2. Thrombotic Microangiopathics (TMA)

Thrombotic Microangiopathics merupakan sekelompok kelainan yang ditandai dengan trombositopenia, anemia hemolitik mikroangiopati yang dibuktikan dengan ditemukannya fragmen-fragmen sel darah merah dari apusan darah tepi dan hemolisis (peningkatan lactate dehydrogenase), peningkatan bilirubin indirek, penurunan haptoglobin, retikulositosis, dan direct Coomb's test negatif, serta trombosis mikrovaskuler. Yang termasuk TMA adalah *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* (TTP) dan *Hemolytic Uremic Syndrome* (HUS).[17]

Trombositopenia pada sindrom mikroangiopati disebabkan oleh tingginya kerusakan perifer. Nilai tinggi IPF sebelumnya dilaporkan pada TTP. Briggs dkk. melaporkan IPF yang tinggi pada 11 pasien dengan TTP dengan nilai rata-rata 17,2%, minimum 11,2% dan maksimum 30,9%. Pada pasien dengan dugaan TTP, pemeriksaan IPF dan IPC-A dapat digunakan untuk diagnosis dan pemantauan untuk memandu adaptasi protokol terapeutik.[18]

3. Anemia Aplastik

Anemia aplastik merupakan hasil dari kegagalan produksi sel darah pada sum tulang belakang. Anemia aplastik juga merupakan anemia yang disertai pansitopenia pada darah tepi yang disebabkan oleh kelainan primer pada

Optimized using
trial version
www.balesio.com

sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia. Karena sumsum tulang pada sebagian besar kasus bersifat hipoplastik, bukan aplastik total, maka anemia ini disebut juga sebagai anemia hipoplastik. Kelainan ini ditandai oleh sumsum hiposelular dan berbagai variasi tingkat anemia, granulositopenia, dan trombositopenia.[19,20]

Mekanisme pansitopenia dalam anemia aplastik menggambarkan kegagalan proses hematopoetik yang ditunjukkan dengan penurunan drastis jumlah sel hematopoetik. Dua mekanisme dijelaskan pada kegagalan sumsum tulang yaitu, pertama adalah cedera hematopoetik langsung karena bahan kimia seperti benzene, obat, atau radiasi untuk proses proliferasi dan sel hematopoetik. Mekanisme kedua yaitu imun sebagai penekan sel sumsum tulang. Sel sitotoksik diperkirakan dapat bertindak sebagai faktor penghambat dalam sel hematopoetik dalam menyelesaikan produksi hematopoesis inhibiting cytokinesis seperti interferon γ dan tumor nekrosis faktor α. Efek dari imun sebagai media penghambat dalam proses hematopoesis di sumsum tulang.[19,20]

4. Myelodisplastic Syndrome (MDS)

Myelodysplastic syndrome adalah sekelompok penyakit kelainan klonal dari sel stem hematopoetik yang ditandai dengan displasia, sitopenia, dan mempunyai risiko tinggi menjadi leukemia mieloid akut. Batasan sitopenia menurut *International Prognostic Scoring System* (IPSS), adalah jika hemoglobin <10 g/dL, jumlah neutrofil absolut <1.800/uL dan trombosit <100.000/uL. Displasia dapat terjadi pada ≥ 1 seri mieloid yang menyebabkan terjadinya atopoiesis inefektif dengan jumlah sel blas < 20 % baik di darah tepi maupun msum tulang. Adanya displasia dinyatakan bila jumlah sel dengan displasia % dari lini yang terkait.[19,20,21]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Nilai IPF juga merupakan penanda yang berguna pada beberapa sindrom myelodysplastic, karena dikaitkan dengan IPF yang rendah dengan prognosis yang lebih buruk karena displasia megakariositik atau kelainan kariotipe.[3]

5. Leukemia Akut

Leukemia akut merupakan gangguan stem sel yang ditandai dengan proliferasi sel blast di sumsum tulang disertai dengan infiltrasi ke organ tubuh lainnya. Akumulasi sel blast ini mengakibatkan gagalnya sumsum tulang memproduksi sel normal sehingga terjadi anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Terjadi defek maturasi yang menyebabkan ketidakseimbangan antara proliferasi dan maturasi sehingga sel blast terus berproliferasi tanpa maturasi. Dikatakan leukemia akut bila dijumpai sel blast > 20% di darah tepi maupun di sumsum tulang. Namun bila blast < 20%, leukemia akut tetap dapat ditegakkan jika ditemukan kelainan sitogenetika atau molekular. Leukemia akut meliputi *acute myeloid leukemia* (AML) dan *acute lymphoblastic leukemia* (ALL).[19]

6. Multiple Myeloma

Multiple myeloma adalah penyakit keganasan sel B monoklonal yang ditandai oleh ekspansi dan akumulasi sel mieloma disumsum tulang yang mengakibatkan penekanan aktivitas megakariopoiesis. Megakariopoiesis yang tertekan akan menimbulkan trombositopenia.[19]

7. Drug Induced Thrombocytopenia (DIPT)

Banyak obat-obatan yang terkait trombositopenia. Oleh karena memiliki ogenesis serta perjalanan penyakit yang bersifat khusus. Mekanisme fisiologi dari DITP diakibatkan oleh obat tergantung antibodi yang bereaksi an epitope yang baru terbentuk akibat obat pada glikoprotein platelet. Pasien

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dengan DITP biasanya memperlihatkan trombositopenia sedang sampai dengan berat dan manifestasi perdarahan yang bervariasi. Penurunan jumlah platelet biasanya terjadi dalam 2-3 hari (kadang beberapa jam) setelah mengkonsumsi obat atau setelah 1-3 minggu setelah memulai minum obat baru. Ketika obat tersebut dihentikan, trombositopenia biasanya membaik dalam 5-10 hari setelah penghentian obat.[22,23]

Secara klinis, DITP biasanya sering sulit dibedakan dengan ITP, dan hanya berdasarkan penggalian riwayat secara akurat dapat membantu dalam proses diagnostik. Jika pasien baru mengkonsumsi obat untuk pertama kali, diagnosis DITP dapat dipertimbangkan. Kecurigaan DITP dipertimbangkan apabila pasien memiliki episode trombositopenia dengan perbaikan yang berlangsung cepat.[22,23]

Diagnosis DITP seringkali berdasarkan data empiris, berdasarkan atas perbaikan trombosit setelah obat dihentikan. Diagnosis laboratorium meliputi drug dependent antiplatelet dengan metode seperti flow cytometry seperti IPF, tes *platelet immuofluorescence*, ELISA, dan *immunoprecipitation Western blotting.*[22,23]

8. Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT)

Heparin Induced Thrombocytopenia disebabkan oleh terbentuknya antibodi terhadap kompleks protein yang spesifik terhadap trombosit, platelet factor-4 (PF4)- heparin complex. Antibodi antiheparin/ PF4 dapat mengaktifkan trombosit melalui reseptor FcγRIIa dan kadang dapat mengaktifkan sel endotelial. Sebagian pasien yang membentuk antibody akan mengalami trombositopenia dan sebagian galami HIT dan thrombosis.[12,23]

Heparin Induced Thrombocytopenia terjadi pada 0,5%-5% pasien yang dapatkan heparin, tergantung pada populasi pasien. Pada pasien yang

Optimized using
trial version
www.balesio.com

mendapatkan terapi heparin, terjadi penurunan trombosit ≥ 50% dibandingkan dengan baseline atau total jumlah platelet < 100 x 10^9/L dengan baseline normal. Trombositopenia biasanya sedang, dengan median jumlah platelet berkisar antara 50 - 80 x 10^9/L dan jarang di bawah dari 20 x 10^9/L. Manifestasi klinis meliputi thrombosis vena atau arterial, lesi kulit nekrotik di tempat penyuntikan heparin, atau reaksi sistemik akut setelah penyuntikan heparin bolus intravena.[23]

Pada pasien yang dicurigai kuat HIT, terapi heparin harus dihentikan serta terapi antikoagulan lain diberikan sampai keluar hasil tes konfirmasi. Walaupun gold standard untuk tes diagnostik HIT adalah C Serotonin release assay, ini hanya tersedia pada bebrapa tempat layanan yang memiliki fasilitas komprehensif. Commercial enzyme immunoassay tersedia secara luas dan sangat sensitif (> 90%).[23]

9. Trombositopenia pada Penyakit Hati Kronik

Trombositopenia pada CLD selalu dikaitkan dengan sirosis, kecuali pada beberapa kasus infeksi virus hepatitis C. Berbagai mekanisme penurunan jumlah trombosit yaitu penurunan kadar dan aktivitas faktor pertumbuhan hematopoietik TPO, karsinoma hati, kemoterapi, penghambatan sumsum tulang akibat konsumsi alkohol berlebihan, hipersplenisme sekunder akibat hipertensi portal, antibodi antiplatelet dan myelosupresi yang disebabkan oleh pengobatan antivirus, semuanya dapat berkontribusi perkembangan trombositopenia pada CLD .Mekanisme utama trombositopenia pada sirosis adalah penurunan produksi TPO di hati dan sekuestrasi trombosit limpa.[24]

Pasien trombositopena pada CLD mengalami peningkatan nilai IPF. eriksaan IPF juga dapat membantu membedakan tahapan fibrosis hati, karena en dengan sirosis memiliki nilai IPF yang lebih tinggi dibandingkan pasien

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dengan hepatitis non sirosis.

Contoh tambahan dari klinis utilitas IPF adalah evaluasi mekanisme trombositopenia pada pasien hepatitis C kronis sebagaimana dijelaskan oleh Zucker dkk, menyimpulkan bahwa IPF meningkat pada pasien trombositopenia dengan atau tanpa splenomegali, mendukung gagasan bahwa kerusakan perifer dan sekuestrasi adalah penyebab utama trombositopenia pada hepatitis C dan penyakit hati pada umumnya.[3]

Pasien dengan sirosis hati memiliki nilai IPF yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan hepatitis kronis non sirosis, sehingga memungkinkan untuk diagnosis banding antara sirosis dan hepatitis kronis.[3]

10. Sepsis

Sepsis merupakan respons sistemik pejamu terhadap infeksi, saat patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Terjadinya gangguan pada sistem koagulasi juga sangat berperan dalam timbulnya berbagai komplikasi yang disebabkan oleh sepsis. Komplikasi yang ditimbulkan oleh sepsis dapat berupa *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), *disseminated intravascular coagulation* (DIC), syok septik dan kegagalan multi organ.[25,26]

Pasien sepsis umumnya memiliki derajat trombositopenia yang bervariasi. Trombositopenia merupakan salah satu masalah serius dan paling sering terjadi pada sepsis yang disebabkan oleh karena akselerasi penghancuran trombosit di perifer, sehingga sumsum tulang akan mengkompensasi dengan melepaskan bosit imatur ke dalam sirkulasi darah, yang dapat dinilai dengan peningkatan [27]

Aspek diagnosis sepsis dalam praktik klinis sering terjadi kendala. Kultur

Optimized using
trial version
www.balesio.com

darah sering digunakan sebagai gold standard untuk diagnosis sepsis. Hasil kultur darah baru bisa didapatkan klinisi setelah beberapa hari perawatan, sedangkan terapi empirik antimikroba perlu segera diberikan. Diagnosis dini sepsis penting dalam tatalaksana pasien, karena keterlambatan diagnosis sepsis dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.[26,28]

Biomarker untuk mendiagnosis sepsis memungkinkan intervensi dini yang dapat membantu mengurangi risiko kematian. Biomarker laboratorium yang dapat diperiksa yaitu penanda inflamasi (C-Reactive protein, CRP), *lactat acid dehydrogenase* (LDH), prokalsitonin, *immature granulocytes* (IG) dan *immature platelet fraction* (IPF) dapat bermanfaat untuk diagnosis dini sepsis.[29]

Pada penderita sepsis, aktivitas sumsum tulang dapat menyebabkan pelepasan konsentrasi prekursor myeloid dan peningkatan konsentrasi trombosit sebelumnya dalam darah tepi. Mekanisme yang mendorong peningkatan produksi IPF pada pasien sepsis dapat dikaitkan dengan peningkatan produksi sitokin yang terjadi akibat keadaan inflamasi.[30]

Thorup dkk, melaporkan hubungan antara peningkatan IPF dengan mortalitas dan tingkat keparahan sepsis. Hal serupa dilaporkan oleh Tauseef dkk pada tahun 2021, bahwa IPF memiliki korelasi yang sesuai dengan hasil kultur darah yang positif dan akan meningkat sebelum terjadinya sepsis sehingga dapat menjadi faktor prognostik yang untuk menilai derajat keparahan dan mortalitas pada pasien sepsis.[31,32]

11. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Disseminated Intravascular Coagulation adalah koagulopati konsumtif merupakan komplikasi dari beberapa penyakit. Hal ini ditandai dengan asi koagulasi intravaskular dengan pembentukan trombus mikrovaskular,

Optimized using
trial version
www.balesio.com

trombositopenia, penurunan faktor pembekuan, perdarahan yang bervariasi, dan kerusakan organ target. Manifestasi DIC dapat merupakan kondisi akut atau dengan perjalanan kronis.

The Internasional Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) mengklasifikasikan DIC menjadi overt dan non-overt. Koagulopati konsumtif dalam beberapa kasus yang berat menyebabkan manifestasi perdarahan dan sering dengan kerusakan organ-organ (misalnya, ginjal dan hati). Tidak ada tes laboratorium tunggal untuk diagnosis yang akurat dan tepat dari DIC. Komite ISTH telah mengusulkan scoring system dengan menggunakan parameter dimana nilai ≥ 5 adalah overt DIC. Berbagai penyakit yang mendasari DIC yaitu sepsis, leukemia akut, tumor, trauma, luka bakar.[33]

2.2 Immature Platelet Fraction (IPF)

Immature Platelet Fraction adalah pemeriksaan fraksi trombosit muda atau trombosit retikulat di darah perifer dengan kandungan *ribonucleic acid* (RNA) yang lebih tinggi dibandingkan dengan trombosit matang yang diperiksa dengan metode *flowcytometry*. Pengukuran IPF dengan menggunakan *fluorescent dye* yang mengandung polymethine dan oxazine akan berikatan dengan RNA. Kedua zat warna ini menembus membran sel, mewarnai setiap RNA dalam sel darah merah dan trombosit, dan sel-sel yang diwarnai kemudian dilewatkan melalui sinar laser dioda semikonduktor sehingga menghasilkan sinyal yang akan ditangkap oleh detektor.[18,34]

Trombosit yang belum matang atau trombosit retikulat merupakan trombosit yang baru dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Mereka dapat dikenali dari ukurannya yang besar
ısi sitoplasma RNA yang tinggi. Fraksi IPF mewakili persentase trombosit
ur terhadap jumlah total trombosit.[5]

ksaan IPF merupakan suatu parameter yang menghitung proporsi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

jumlah trombosit muda dibandingkan dengan platelet total. IPF merupakan suatu parameter sederhana yang dapat diperoleh melalui pemeriksaan rutin *complete blood count* (CBC). Pemeriksaan CBC merupakan pemeriksaan rutin yang telah dilakukan secara luas. Hal tersebut memungkinkan penggunaan IPF untuk dikerjakan secara rutin dengan biaya yang cukup terjangkau untuk membantu membedakan berbagai penyebab trombositopenia. Aktivitas trombopoiesis dapat digambarkan dengan nilai IPF yang merupakan sel trombosit muda yang dapat dilakukan bersama-sama dengan pemeriksaan darah lengkap menggunakan *hematology analyzer sysmex* XE-2100 dengan metode flow cytometry dengan biaya yang relatif murah dan waktu yang sangat singkat. Nilai IPF pada orang sehat beragam yaitu antara 1,10% -6,10%. Nilai IPF meningkat bila hasilan trombosit meningkat, sedangkan bila proses hasilan menurun, nilai IPF juga rendah.[18,35,36]

Kegunaan klinis parameter ini adalah untuk evaluasi diagnosis laboratorium pada kasus trombositopenia. IPF sering digunakan untuk membedakan penyakit yang menyebabkan penghancuran trombosit di perifer dengan kegagalan produksi trombosit atau supresi sumsum tulang. Nilai IPF meningkat jika produksi trombosit di sumsum tulang meningkat, seperti pada kasus penghancuran trombosit di perifer, dan nilai ini akan menurun pada penyakit kegagalan produksi trombosit di sumsum tulang.[5]

Monteagudo dkk menyatakan bahwa pemeriksaan reticulated platelet (RP) dapat untuk pemeriksaan penyaring guna menentukan penyebab trombositopenia. Nilai RP >11,08 % mempunyai kepekaan dan kekhasan yang baik (93% dan 85%) untuk membedakan trombositopenia dengan aktivitas trombopoiesis meningkat dan dengan yang beraktivitas trombopoiesis normal atau turun. Menurut Abe dkk nilai IPF 7,7% dinyatakan terbaik dengan kepekaan dan kekhasan tertinggi (86,8% dan 92,6%) untuk kelompok trombopoiesis yang meningkat dengan yang normal atau yang dasarkan pernyataan diatas dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan RP atau

Optimized using
trial version
www.balesio.com

IPF ini dapat digunakan untuk memperkirakan kecepatan hasilan trombosit di sumsum tulang.[37]

Penelitian dilakukan Novi Astari didapatkan nilai rujukan IPF orang dewasa di menggunakan *Sysmex* XE-5000 sebesar 0.64-3.20%. Nilai cutt-off IPF untuk membedakan trombositopenia dengan aktifitas trombopoiesis meningkat atau trombositopenia dengan aktifitas trombopoiesis normal atau rendah sebesar 7.65% dengan sensitivitas 91% dan spesifisitas 92%.[38]

Studi terbaru menunjukkan bahwa IPF dapat memberikan informasi klinis dan juga sebagai parameter analitik baru dari hitung darah lengkap, yang telah dipelajari sebagai biomarker dari beberapa kondisi inflamasi, dengan hasil penelitiannya menunjukkan bahwa tingkat IPF dapat digunakan sebagai biomarker diagnosis dan tingkat keparahan sepsis.[39]

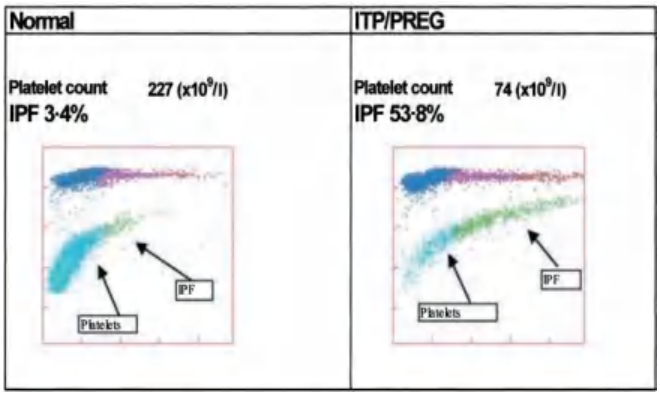
Pemeriksaan IPF juga dapat memprediksi pemulihan trombosit setelah kemoterapi dan keberhasilan transplantasi stem cell. Selain itu, trombosit yang belum matang telah menunjukkan kegunaannya pada penyakit lain seperti penyakit arteri koroner dan penyakit hati kronik.[5]

Dengan memahami IPF sebagai petanda yang baik terhadap proses peningkatan produksi trombosit, proses turn over trombosit, pemantauan proses perbaikan trombopoiesis praktisi medis mampu menggunakannya dalam penentuan perlu atau tidaknya pemeriksaan sumsum tulang dan lebih penting lagi mencegah tranfusi darah yang tidak perlu. Seperti pada pasien kemoterapi yang mengalami fase pemulihan dari aplasia sumsum tulang dapat ditemukan peningkatan IPF sebelum terjadinya peningkatan nbosit. Pada keadaan ini dapat memungkinkan klinisi untuk mencegah nsfusi trombosit yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti reaksi dan reaksi inkompatibilitas. Peningkatan IPF pada kasus ini menandakan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

mulainya regenerasi sumsum tulang. Bila pasien mengalami trombositopenia setelah kemoterapi, namun nilai IPF tetap, hal ini menandakan trombopoeiesis yang tidak adekuat dan mungkin pasien memerlukan transfusi trombosit. IPF adalah prosedur non-invasif sederhana untuk memperkirakan retikulat persentase trombosit dalam darah tepi untuk dipantau aktivitas megakariositik.[3,5,7]

Saat ini pemeriksaan BMP bersifat invasif dan mahal, serta pemeriksaan indeks trombosit seperti PDW, MPV dan P-LCR kurang sensitif, maka pemeriksaan IPF sebagai parameter yang relatif baru berpotensi dapat digunakan sebagai diagnostik dan prognostik untuk menilai tingkat trombopoiesis pada pasien dengan trombositopenia. IPF memberikan informasi seluler penting yang berguna bagi banyak pasien. IPF dapat berfungsi sebagai nilai rutin yang dilaporkan pada setiap jumlah trombosit pada populasi pasien tertentu atau berdasarkan batas jumlah trombosit. Ini memberikan panduan kepada dokter tentang berbagai etiologi keadaan trombositopenik. IPF dapat dijadikan salah satu penanda aktivitas trombopoiesis pada pasien trombositopenia sehingga dapat membedakan penyebab trombositopenia karena gangguan produksi trombosit di sumsum tulang atau gangguan destruksi perifer. Pemeriksaan IPF dapat membantu dalam pemberian kualitas tinggi dan biaya perawatan pasien yang efektif.[38,9,40,41]



Gambar 2. *Scattergram* IPF pada Alat *Sysmex XE series*

Optimized using
trial version
www.balesio.com