

KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA
DAN IMUNOGLOBULIN G ANTI HUMAN PLATELET
ANTIGEN PADA IMMUNE THROMBOCYTOPENIA**

***CORRELATION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA
AND ANTI HUMAN PLATELET ANTIGEN
IMMUNOGLOBULIN G IN IMMUNE THROMBOCYTOPENIA***

ZAHRA INAYAH KASIM

C108216103



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**KORELASI KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA
DAN IMUNOGLOBULIN G ANTI HUMAN PLATELET
ANTIGEN PADA IMMUNE THROMBOCYTOPENIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

Zahra Inayah Kasim

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

KORELASI KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA DAN
IMUNOGLOBULIN G ANTI HUMAN PLATELET ANTIGEN PADA
PASIEN IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Disusun Dan Diajukan Oleh :

ZAHRA INAYAH KASIM

Nomor Pokok : C108216103

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 03 Juli 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

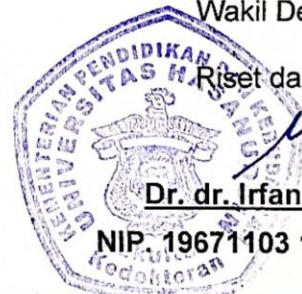
Komisi Penasehat,

Prof.dr. Mansyur Arif, Ph.D,Sp.PK(K) dr.Rachmawaty AM, Sp.PK (K)

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas
Akademik,

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid.

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : ZAHRA INAYAH KASIM

Nomor Pokok : C108216103

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 03 Juli 2020



Yang menyatakan,

Zahra Inayah Kasim

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Korelasi Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha dan Imunoglobulin G Anti Human Platelet Antigen Pada Immune Thrombocytopenia”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan sehingga dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan perhatian serta kesabaran yang tulus dari Prof. Dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK (K), MARS selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr. Rachmawaty Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr.dr.Arifin Seweng, MPH, sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Rahmawati Minhajat, SpPD, PhD, KHOM, sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan

bimbingan dan arahan kepada penulis sejak awal masa penelitian, penyusunan naskah hasil penelitian hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula, penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK(K),MARS, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H.Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr.Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendidik, membimbing, memberi ilmu yang tidak ternilai harganya, arahan dan dukungan serta nasehat kepada penulis.
3. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, SpPK, guru kami yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan mendorong penulis supaya lebih maju.
4. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang senantiasa mengajar, memberi bimbingan, nasehat serta motivasi kepada penulis.
5. Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, sekaligus Pembimbing Akademik kami dr. Rachmawati Adiputri Muhibbin, Sp.PK (K), guru kami yang senantiasa meluangkan waktu untuk mengajar, memberi bimbingan, arahan, serta nasehat dan motivasi kepada penulis.

6. dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K), guru kami selaku anggota tim penilai yang senantiasa membimbing, memberikan ilmu serta mengarahkan penulis selama masa pendidikan dan dalam penyusunan karya akhir kami.
7. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
8. Pembimbing metodologi penelitian, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan karya akhir ini.
9. Dosen Penguji dr. Rahmawati Minhajat, PhD, Sp.PD, KHOM, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan penelitian ini.
10. Direksi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) beserta staf yang telah membantu selama masa Pendidikan serta penyelesaian tesis ini.
12. Kepala Instalasi Laboratorium RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur UTD

PMI, Kepala Unit Transfusi Darah Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Direktur RSUD Anuntaloko Kabupaten Parigi Sulawesi Tengah beserta seluruh staf yang menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian ini.
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Steven Tiro, Sp.PK, dr. Nelly,Sp.PK, dr. Nunung Meisari Indah Umar, Sp.PK, dr. Rahmawati, Sp.PK, dr. Andi Munawwirah, Sp.PK dan dr. Hermawan, serta sahabat-sahabat sekaligus saudara saya dr. Lisdiana Amin Asri, dr. Evi Andriyani, dr. Dessy Iriana, dr. Erika Rosaria Simbolon, yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
16. Nurilawati, SKM dan Narti Ningsih atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian penelitian akhir ini.
17. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Drs. H. Muhammad Kasim, SKM, M.Kes dan Ibunda Dr.Hj. Nurjaqin Kasim, Dipl. Mid, SKM, M.Kes, kedua mertua saya Bapak dr. H. Andi Antare Munru (Alm) dan Ibu Hj. Siti Sarwoasih atas doa tulus, kasih sayang, dukungan semangat, dan pengertian selama menjalani pendidikan. Terimakasih kepada Om dan Tante saya, Drs. Ammas dan Ny. Aisyah Ammas yang telah membantu merawat putra terkecil selama proses pendidikan ini. Terima kasih buat saudara dan saudara ipar saya tercinta Zulham, Fajar, Fitri, Fira, Najmah, Reza, Niken serta seluruh keluarga besar atas doa yang tulus, kasih sayang dan dukungan yang selalu mengiringi penulis selama menjalani pendidikan.

Khusus kepada suami tercinta dr. Andi Muhammad Reva Agustus Munru dan kedua putra tercinta Andi Muhammad Niyaz Anarza dan Andi Muhammad Fabian Althaf, terucap dengan haru terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala pengorbanan, kesabaran, pengertian, dukungan, kasih sayang dan doa tulus selama dalam proses pendidikan.

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan memberkati setiap langkah pengabdian kita. Aamiin YRA.

Makassar, 03 Juli 2020

Zahra Inayah Kasim

ABSTRAK

Zahra. Korelasi Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha dan Imunoglobulin G Anti Human Platelet Antigen Pada Immune Thrombocytopenia. (Dibimbing oleh **Mansyur Arif** dan **Rachmawaty AM**)

Disfungsi sel T pada *Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) berperan penting dalam mekanisme *loss of tolerance*, disertai gangguan keseimbangan sitokin yang berperan dalam patogenesis ITP. Limfosit T berpolarisasi menjadi sel T1-helper ditandai dengan dihasilkannya sitokin IL-2, interferon (IFN) gamma, dan *Tumor Necrosis Factor* alpha. Trombositopenia pada pasien trombositopenia autoimun disebabkan oleh destruksi trombosit yang dilapisi imunoglobulin terutama imunoglobulin G, baik dalam bentuk antibodi atau kompleks imun. Autoantibodi yang menyerang membran glikoprotein (Gp) seperti Gpllb/IIIa dan Gplb/IX yang menyebabkan destruksi trombosit di perifer maupun destruksi megakariosit. *Human Platelet Antigen* (HPA) spesifik sejak awal telah didefinisikan sebagai antigen yang ditemukan pada trombosit yang bersirkulasi dan megakariosit. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi kadar TNF- α dan Ig G anti HPA pada pasien trombositopenia autoimun dan hubungannya dengan derajat trombositopenia. Penelitian metode *cross sectional*, dilaksanakan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar periode Mei sampai Juni 2020. Diperoleh 57 subyek penelitian yang terdiri atas 32 sampel kelompok ITP Primer dan 25 sampel kelompok ITP sekunder. Kadar TNF- α dan Ig G anti HPA diperiksa menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data dianalisis secara statistik dengan uji *Mann Whitney* dan Uji korelasi *Spearman*. Hasil penelitian diperoleh kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok ITP primer ($396,7 \pm 26,1$ ng/L) dibandingkan ITP sekunder ($124,2 \pm 28,6$ ng/L) ($p < 0,001$). Tidak ada perbedaan signifikan kadar Ig G anti HPA pada kelompok ITP primer ($0,113 \pm 0,024$) maupun ITP sekunder ($0,114 \pm 0,027$) ($p > 0,05$). Kadar TNF- α berkorelasi dengan derajat trombositopenia ($p < 0,05$). Tidak ada perbedaan signifikan antara kadar Ig anti HPA dengan derajat trombositopenia ($p > 0,05$). Kadar TNF- α tidak berkorelasi dengan kadar Ig G anti HPA ($p > 0,05$). Disimpulkan kadar TNF- α tidak berkorelasi dengan kadar Ig G anti HPA pada ITP, tetapi ditemukan lebih tinggi pada ITP Primer dibandingkan ITP sekunder, serta berkorelasi dengan derajat trombositopenia.

Kata kunci : TNF- α , Ig G Anti HPA, Trombositopenia autoimun, ITP primer, ITP sekunder.

ABSTRACT

Zahra. Correlation of Tumor Necrosis Factor Alpha and Anti Human Platelet Antigen Immunoglobulin G Level in Immune Thrombocytopenia.
(Supervised by **Mansyur Arif dan Rachmawaty AM**)

T cell dysfunction in Immune Thrombocytopenia (ITP) plays an important role in the loss of tolerance mechanism, along with impaired cytokines balance which also play role. T- lymphocyte will polarized into T helper 1 cell and release cytokines mainly Interleukin-2, Interferon-gamma and Tumor Necrosis Factor alpha. Thrombocytopenia in ITP patient mainly caused by destruction of platelet coated with immunoglobulin, especially Ig G type, either in form of antibodies or immune complex. Autoantibodies that attacked the glycoprotein membrane (Gp) Gp IIb/IIIa and Gp Ib/IX caused destruction of platelet or megakaryocyte. Aim of this study was to asses the correlation of Tumor Necrosis Factor- α level and Anti Human Platelet Antigen Immunoglobulin G on ITP patient, also in relate to severity of thrombocytopenia. The study uses cross-sectional methods, conducted in Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital Makassar, during May to June 2020 period. Total samples of 57 ITP patients consisted of 32 samples of primary ITP and 25 samples of secondary ITP. Measurement of TNF- α and Ig G anti HPA level both tested by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) sandwich method. Data were analyzed statistically by Mann-Whitney Test and correlation analysis of Spearmen Test. The result showed a significantly higher TNF- α level in primary ITP ($396,7 \pm 26,1$ ng/L) compared to secondary ITP ($124,2 \pm 28,6$ ng/L) ($p<0,001$). Based on Ig G anti HPA level, there was no significant difference between primary ITP ($0,113 \pm 0,024$) and secondary ITP ($0,114 \pm 0,027$) ($p > 0,05$). TNF- α level correlate with severity of thrombocytopenia in both group ($p < 0,05$). There is no correlation found between anti HPA Ig G level and severity of thrombocytopenia in both groups ($p > 0,05$), also no correlation found between TNF- α and anti HPA Ig G level in both groups ($p > 0,05$). It was concluded that TNF- α level did not correlate with anti HPA Ig G level in both groups, but found higher in primary ITP compared to secondary ITP, and correlate with severity of thrombocytopenia.

Keywords : TNF- α , Anti HPA Ig G, immune thrombocytopenia, primary ITP, secondary ITP.

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus.....	5
D. Hipotesis	6
E. Manfaat Penelitian	6

BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Trombosit	7
1. Struktur Trombosit	7
2. Produksi Trombosit	12
3. Fungsi Trombosit Dalam Hemostasis	14
B. Trombositopenia Autoimun	19
1. Definisi	19
2. Epidemiologi.....	20
3. Etiologi dan Klasifikasi.....	21
4. Patofisiologi.....	23
5. Manifestasi Klinis.....	27
5. Diagnosis.....	29
C. <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>	31
1. Definisi dan Sejarah.....	31
2. Struktur dan Produksi.....	33
3. Aktivasi TNF- α dan NF- κ B.....	34
D. Imunoglobulin G Anti HPA.....	37
BAB III.....	40
KERANGKA PENELITIAN.....	40
A. Kerangka Teori	40

B. Kerangka Konsep	41
BAB IV.....	42
METODE PENELITIAN.....	42
A. Desain Penelitian	42
B. Tempat dan Waktu Penelitian	42
1. Tempat Penelitian.....	42
2. Waktu Penelitian.....	42
C. Populasi Penelitian	43
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	43
E. Perkiraan Besar Sampel	43
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
1. Kriteria Inklusi.....	44
2. Kriteria Eksklusi.....	44
G. Izin Subyek Penelitian	45
H. Cara Kerja	45
1. Alokasi Subyek.....	45
2. Cara Penelitian.....	45
I. Prosedur Pemeriksaan	46
J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	54
K. Metode Analisis	55

L. Skema Alur Penelitian	56
BAB V.....	57
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	57
A. Hasil Penelitian.....	57
B. Pembahasan.....	64
C. Ringkasan Hasil Penelitian.....	69
BAB VI.....	70
PENUTUP.....	70
A. Simpulan.....	70
B. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Anggota Superfamily TNF dan Ekspresinya Pada Jaringan	32
2. Karakteristik Subyek Penelitian.....	57
3. Kadar TNF- α Menurut Kelompok ITP.....	59
4. Kadar Ig G Anti HPA pada Kelompok ITP.....	60
5. Kadar TNF- α dan Ig G Anti HPA Menurut Derajat Trombositopenia.....	62
6. Korelasi Kadar TNF- α Dengan Ig G anti HPA.....	63

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Struktur Trombosit.....	9
2. Zat-zat Utama Yang Disekresi Oleh Trombosit Saat Teraktivasi	10
3. Gp Utama Pada Trombosit dan Ligannya.....	12
4. Ilustrasi Skematik Differensiasi Megakariosit.....	13
5. Proses Dalam Hemostasis dan Pembentukan <i>Platelet Plug</i>	18
6. Terminologi ITP Menurut ITP <i>International Working Group</i> 2009.....	20
7. Perubahan Imunologik dan Peranan TNF- α serta Ig G anti HPA pada ITP.....	27
8. Molekul TNF- α	33
9. Down-signaling TNF- α	36
10. Autoantibodi Ig G dan Peranannya Dalam Destruksi Trombosit	38
11. Perbandingan Kadar TNF- α Pada Kelompok ITP Primer dan Sekunder.....	59
12. Perbandingan Ig G Anti HPA Pada Kelompok ITP Primer dan Sekunder.....	60
13. Kadar TNF- α dan Derajat Trombositopenia.....	61
14. Korelasi antara Kadar TNF- α dengan Ig G anti HPA	63

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. <i>Ethical Clearance</i>	77
2. Naskah Penjelasan untuk Responden	78
3. <i>Informed Consent</i>	80
4. Data Dasar Penelitian	82
5. <i>Curriculum Vitae</i>	84

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosine Diphosphate
APS	: <i>Antiphospholipid Syndrome</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
Anti ds-DNA	: Anti <i>double stranded- Deoxyribonucleic Acid</i>
ECM	: Extra Cellular Membrane
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FcR-mediated	: <i>Fc Receptor- mediated</i>
GP	: Glikoprotein
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Syndrome</i>
Ig	: Imunoglobulin
ITP	: <i>Immune Thrombocytopenia Purpura / Immune Thrombocytopenia</i>
IFN- γ	: Interferon- γ / Interferon gamma
IL-2	: Interleukin-2
IL-4	: Interleukin-4
IL-5	: Interleukin-5
IL-10	: Interleukin-10
IL-13	: Interleukin-13
L	: Liter
LPS	: Lipopolisakarida
mTNF- α	: <i>Membrane-bound Tumor Necrosis Factor alfa</i>

MHC I/II	: <i>Major Histocompatibility Complex I/II</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cell.</i>
PAlg	: <i>Platelet-associated Immunoglobulins</i>
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SLE	: <i>Sistemic Lupus Erythematosus</i>
sTNF-α	: <i>Soluble Tumor Necrosis Factor alfa</i>
TACE	: <i>TNF-α Converting Enzyme</i>
Th1	: sel <i>T helper 1</i>
Th2	: sel <i>T helper 2</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TMB	: Tetramethylbenzidine
Treg	: sel T Regulator
vWF	: <i>von Willebrand Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Trombositopenia autoimun atau yang dikenal sebagai *Immune Thrombocytopenia Purpura* (ITP) merupakan salah satu penyakit kelainan trombosit yang dapat ditemukan pada anak maupun dewasa dengan karakteristik penurunan jumlah trombosit dalam sirkulasi kurang dari 100.000/ μ L menurut *International Working Group* 2016. Semakin rendah jumlah trombosit maka semakin tinggi resiko terjadinya perdarahan. (Neunert et al, 2011)

Berdasarkan patomekanismenya trombositopenia autoimun terdiri dari trombositopenia autoimun primer dan sekunder. Etiologi ITP primer masih belum diketahui penyebabnya, faktor lingkungan dan genetik berperan penting dalam mekanisme terjadinya ITP sedangkan ITP yang sifatnya sekunder seringkali dihubungkan dengan penyakit autoimun lainnya seperti *Sistemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Antiphospholipid Syndrom* (APS) dan beberapa sindrom imunodefisiensi (*Adult lymphoproliferative syndrome*, *Human Immunodeficiency Syndrome* (HIV), hepatitis C dan infeksi *Helicobacter pylori*). (Jansen et al, 2013)

Penyakit ITP pada anak diperkirakan terjadi antara 1,9-6,4/100.000 anak setiap tahunnya. ITP pada anak distribusinya hampir

sama antara laki-laki (52%) dan perempuan (48%). Puncak prevalen terjadi pada anak-anak usia 2 hingga 4 tahun. Angka kejadian ITP di Indonesia secara pasti belum dapat diketahui, diperkirakan ada 2-6 kasus per 100.000 setiap tahunnya. (Sari,2018). Munculnya perdarahan merupakan komplikasi yang serius, terutama perdarahan intrakranial. Angka kematian akibat perdarahan diperkirakan sebesar 1% pada anak-anak dan 5% pada dewasa. Usia tua dan adanya riwayat perdarahan sebelumnya meningkatkan resiko untuk terjadinya perdarahan berat. Remisi spontan dapat terjadi pada lebih dari 80% kasus pada anak-anak tetapi hal ini tidak umum terjadi pada dewasa. (Farid J et al., 2012)

Trombositopenia autoimun dapat dijumpai pada semua usia dan jenis kelamin. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018, insiden ITP pada orang dewasa sekitar 66 kasus per 1.000.000 kasus pertahun atau sekitar 6,6 kasus per 100.000 pasien dewasa per tahun. Insiden pada dewasa meningkat seiring dengan bertambahnya usia, antara 18 sampai 65 tahun dan insiden pada perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (3:1). (Silverman, 2019)

Etiologi dari ITP awalnya diyakini akibat kompleks ikatan antigen antibodi yang menyebabkan destruksi trombosit. Penyakit ini merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya autoantibodi yang menyerang membran glikoprotein (Gp) seperti

GpIIb/IIIa dan GpIb/IX yang menyebabkan destruksi trombosit di perifer maupun destruksi megakariosit di sumsum tulang sehingga pasien mudah mengalami trombositopenia yang sifatnya berulang dan dapat berlangsung kronik. (Pehlivan, 2011)

Platelet-associated Immunoglobulins (PAg) dari 4 kelas yang berbeda (Ig M, Ig G, Ig A dan Ig E) berhasil diidentifikasi pada penyakit ITP. Penelitian yang dilakukan oleh Movahed et al, 2014 selama setahun menyimpulkan bahwa kadar PAg ditemukan meningkat pada penyakit ITP dan berkorelasi dengan penurunan jumlah trombosit ($p<0.001$). (Movahed et al, 2014). Keberadaan autoantibodi dapat dideteksi pada 70% serum pasien ITP, paling banyak menargetkan glikoprotein permukaan trombosit (Gp) seperti Gp IIb-IIIa, Gp Ib-IX dan Gp Ia-IIa. (Castro V, 2017).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa etiologi ITP bukan hanya disebabkan oleh ikatan antigen dan antibodi, akan tetapi ada beberapa mekanisme yang ikut terlibat dalam terjadinya trombositopenia yaitu peningkatan rasio T Helper (Th)1 dan Th2 yang memicu pelepasan sitokin inflamasi dan kerusakan trombosit tidak disertai dengan mekanisme kompensasi pembentukan trombosit di sumsum tulang. (Gauray K, 2013).

Disfungsi sel T pada ITP memiliki peranan penting dalam mekanisme *loss of tolerance*, disertai gangguan keseimbangan sitokin spesifik dan sitokin serum dapat berperan dalam patogenesis ITP.

Limfosit T berpolarisasi menjadi sel T1-*helper* ditandai dengan dihasilkannya sitokin IL-2, interferon (IFN) gamma, dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), sedangkan sel T2-*helper* berespon dengan menghasilkan Interleukin (IL) -4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Disfungsi pada tahap imunitas seluler dinilai dengan mengukur kadar sitokin seperti TNF alfa dan IL-6. (Fatma, S.E, 2019).

Beberapa peneliti meyakini bahwa rasio Th1/Th2 lebih tinggi pada pasien ITP dibandingkan dengan kontrol sehat serta berkorelasi kuat dengan jumlah trombosit. Penelitian yang dilakukan oleh Culic S et al, menemukan adanya perbedaan signifikan antara kadar sitokin inflamasi terutama IL-2, IL-3 dan TNF α pada ITP yang baru terdiagnosis dibandingkan dengan orang sehat dimana TNF α adalah parameter yang paling berbeda secara signifikan diantara penderita ITP dan kontrol sehat ($p < 0.0025$). (Culic S. et al, 2013)

Penelitian yang menilai kadar sitokin inflamasi TNF alfa dan *Platelet-associated Immunoglobulin* utamanya antibodi Ig G terhadap HPA serta kaitannya dengan ITP di Indonesia terutama di Makassar sejauh pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan, umumnya kejadian ITP hanya dilaporkan dalam bentuk laporan kasus. Hal ini menjadi beberapa pertimbangan sehingga penulis ingin meneliti kadar sitokin inflamasi dalam hal ini TNF α dan antibodi Ig G anti HPA pada pasien ITP. Penelitian ini juga merupakan bagian dari pohon penelitian

yang meneliti beberapa sitokin yang berkaitan dengan trombositopenia autoimun yaitu antara lain Interleukin (IL) 17, IL-1 dan IL-10.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana hubungan antara kadar TNF α dan Ig G anti HPA pada trombositopenia autoimun?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui kadar TNF α dan Ig G anti HPA pada trombositopenia autoimun dan hubungannya dengan derajat trombositopenia.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketahuinya kadar TNF α pada trombositopenia autoimun (ITP) primer dan sekunder.
- b. Diketahuinya kadar Ig G anti HPA pada trombositopenia autoimun (ITP) primer dan sekunder.
- c. Diketahuinya hubungan kadar TNF- α dengan derajat trombositopenia.
- d. Diketahuinya hubungan antara kadar Ig G anti HPA dengan derajat trombositopenia.
- e. Diketahuinya hubungan kadar TNF- α dengan Ig G anti HPA

D. Hipotesis

- a. Semakin meningkat kadar TNF α pada pasien ITP maka semakin berat derajat trombositopenia.
- b. Kadar TNF α lebih tinggi pada ITP primer daripada ITP sekunder.
- b. Kadar TNF α berkorelasi positif dengan kadar Ig G anti HPA pada pasien ITP.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi tambahan kepada klinisi dalam menentukan pemeriksaan penunjang tambahan untuk trombositopenia autoimun.
2. Menjadi informasi tambahan dalam penetapan kebijakan pelayanan laboratorium pada kasus trombositopenia autoimun.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan landasan untuk penelitian-penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan dalam hal diagnosis dan manajemen terapi pada penyakit trombositopenia autoimun.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Trombosit

1. Struktur Trombosit

Trombosit atau *platelet* adalah keping darah atau lempeng darah yang tidak berinti atau *anuclear* dengan ukuran diameter 2-3 μm (20% dari diameter eritrosit) dan volume 7-8 fl. Trombosit memiliki permukaan yang tidak teratur, bercak biru muda dan mengandung sejumlah butiran *azurophilic* kecil yang biasanya terkonsentrasi di tengah. Trombosit diproduksi dari sel sumsum tulang yaitu sel megakariosit. Megakariosit menjalani proses fragmentasi yang menghasilkan lebih dari 1.000 trombosit per megakariosit. (Neunert C, 2011).

Studi mikroskop elektron telah mengungkapkan bahwa trombosit yang tidak teraktivasi (istirahat) berbentuk seperti cakram bikonveks, memiliki permukaan yang berbelit-belit dan mengandung mitokondria, granul, dua sistem membran sitoplasma (sistem kanalikuli yang terhubung ke permukaan dan sistem tubular yang padat/ *dense tubules*), mikrofilamen, mikrotubulus dan banyak molekul glikogen. (Wickramasinghe SN 2011, Greer.P,2013)

a. Membran Plasma Trombosit

Membran trombosit tersusun secara kompleks meliputi komposisi, distribusi dan fungsi yang didalamnya terkandung sejumlah glikoprotein (Gp) dan lemak yang menyusun lapisan fosfolipid dan menyebabkan terjadinya fungsional ekstra maupun intra trombosit seperti permeabilitas, stimulasi agonis, serta adhesi, aktivasi/sekresi, dan agregasi trombosit.

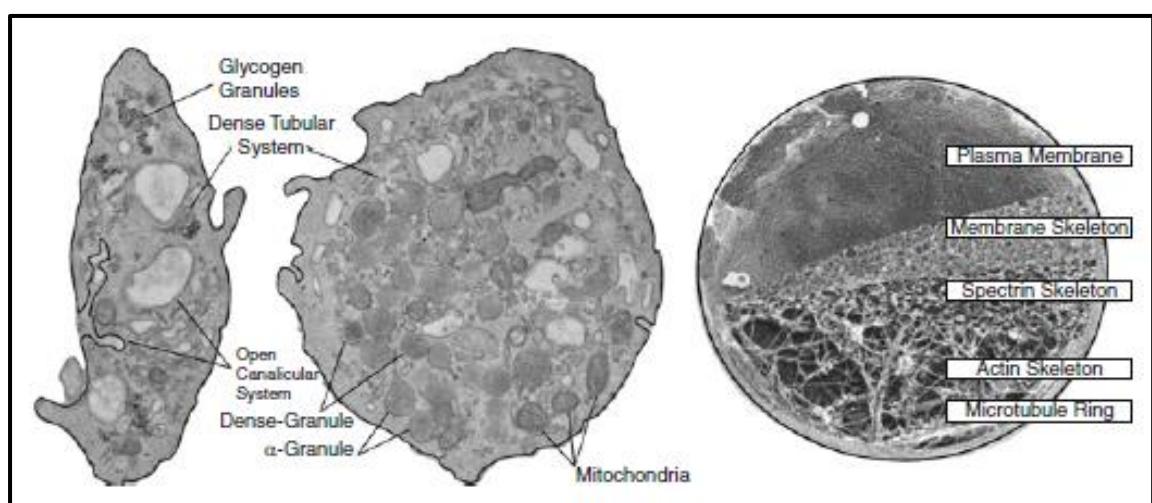
b. Sistem Membranous Trombosit

Sistem membranous trombosit terdiri atas sistem kanalikular *surface-connected* (SCCs : *Surface-connected canalicular system*) dan *Dense tubular system*. *Surface-connected canalicular system* terhubung dengan membran permukaan trombosit dan memiliki beberapa fungsi penting yaitu sebagai reservoir internal membran untuk memfasilitasi penyebaran trombosit dan pembentukan filopodia setelah adhesi, serta sebagai reservoir untuk Gp membran seperti Gpllb-IIIa, yang meningkat pada permukaan trombosit setelah adhesi. *Dense tubular system* adalah suatu sistem saluran tertutup yang mengandung tubulus-tubulus dengan diameter 40-60 nm. Saluran ini mengandung sisa retikulum endoplasmik halus dari megakariosit. Beberapa zat terkandung didalamnya antara lain peroksidase, glucose 6-phosphatase, adenilat siklase dan ATPase yang teraktivasi oleh Calcium dan Magnesium. Sistem ini terutama mensintesis A2 tromboksan yang memainkan peran penting dalam

reaksi pelepasan granul platelet. (Wickramasinghe SN et al, 2011; Hoffbrand, 2010., Greer.P,2014)

c. Sitoskeleton Trombosit

Bentuk cakram dipertahankan oleh sitoskeleton yang terdiri dari mikrokontraktilitas pendek mengandung *actomyosin* dan bundel mikrotubulus yang terdiri dari tubulin. Mikrofilamen terletak di antara berbagai organel dan dapat melekat pada protein spesifik pada permukaan bagian dalam membran sel. Selain mempertahankan bentuk sel, mikrofilamen terlibat dalam retraksi bekuan. Bundel mikrotubulus terletak di zona sol-gel bebas organel tepat di bawah membran sel dan tampaknya terhubung ke membran melalui filamen. (Wickramasinghe SN,2011,Greer P,2014, Thon,2012)



Gambar 1. Gambar ultrastruktur trombosit diamati pada mikroskop elektron. Komponen yang terlihat *open canalicular system*, *dense tubular membran system*, granula glikogen, granula alfa, granula densa, mitokondria, membran plasma, membran skeleton, spektin skeleton, dan cincin mikrotubulus. (Thon, 2012)

d. Organel dan Granula Trombosit

Trombosit memiliki granula sekretorik dan mekanisme untuk melepaskan dan memperbanyak respon terhadap rangsangan serta mempengaruhi lingkungan sekitarnya. Granula trombosit terdiri atas granula alfa dan granula densa, lisosom dan peroksisom. Granula alfa (*α-granules*) dan granula densa (*dense bodies*) adalah granula utama yang melepaskan fibrinogen dan *adenosine diphosphate* (ADP) saat terjadi aktivasi trombosit.

(Wickramasinghe SN,2011,Greer P,2014, Hoffbrand,2013)

α -Granule Protein	Comments	Amount/10 ⁹ Platelets	Concentration in Platelets > Plasma
Coagulant Proteins			
Fibrinogen	Critical ligand for aggregation	140 μg	3× conc. platelets > plasma
Factor V	Critical cofactor for coagulation	4 μg	30× conc. platelets > plasma
Platelet-Specific Proteins			
Platelet factor 4	Marker for platelet activation	12 μg	20,000× conc. platelets > plasma
β -Thromboglobulin	Marker for activation	10–20 μg	20,000× conc. platelets > plasma
Mitogenic and Angiogenic Factors			
Platelet-derived growth factor	Smooth muscle mitogen	30–100 ng	
Transforming growth factor- β	Complex activation pathway; binds thrombospondin		
Vascular endothelial growth factor	Relatively high concentrations in platelets		
Adhesive Glycoproteins and α-Granule Membrane-Specific Proteins			
Thrombospondin	Multiple complexes	40 μg	20,000× conc. platelets > plasma
von Willebrand factor (vWF)	Role in adhesion	0.3 μg	100× conc. platelets > plasma
Mutimarin	Binds factor V; resembles vWF-binding factor VIII; has RDG sequence		
P-selectin	Mediates platelet-leukocyte binding	20,000 copies on activated platelets	
Dense Granule Constituent			
	Comments	Concentration in Granules (nmol/mg Dense Granule Protein)	Percent Secreted
Adenosine diphosphate	Highly concentrated; a critical mediator of aggregation	630	95% secreted with platelet activation
Adenosine triphosphate		440	40% released with activation
Calcium		2,630	70% secreted with activation
Serotonin		100	95% released with activation

Gambar 2. Zat-zat utama yang disekresi oleh granula trombosit saat teraktivasi. (Greer P, Wintrobe Hematology,2014)

Lisosom adalah suatu vesikel yang kecil, bersifat asam dengan diameter sekitar 200 nm yang mengandung *acid hydrolases* antara lain β -glucoronidase, cathepsins, arylsulfatase, β -hexosaminidase, β -galactosidase, heparitinase, dan β -glycerophosphatase. Kandungan lisosom dilepaskan secara perlahan dan tidak seluruhnya (maksimal 60% dari granula) dibanding kandungan α -granules dan dense bodies setelah stimulasi trombosit, dan pelepasannya juga memerlukan agonis lebih kuat seperti thrombin atau kolagen. (Wickramasinghe SN,2011, Greer P,2014, Hoffbrand,2013)

Peroksisom adalah granula kecil dan jarang dengan diameter 90 nm, berperan dalam sintesis *platelet-activating factor*. Mitokondria pada trombosit memiliki struktur mirip dengan mitokondria sel lain kecuali ukurannya lebih kecil, berperan pada rantai pernapasan dan siklus asam sitrat. Glikogen terdapat dalam jumlah kecil dan berperan dalam metabolisme trombosit. (Wickramasinghe SN,2011, Greer P,2014)

e. Glikoprotein pada trombosit

Reseptor glikoprotein melekat pada membran plasma. Beberapa glikoprotein normalnya terekspresi dan melekat pada permukaan trombosit, sedangkan beberapa glikoprotein melekat pada sistem kanalikuli didalam permukaan trombosit yang nantinya akan bergerak ke permukaan saat trombosit teraktivasi. Reseptor

permukaan kebanyakan membentuk kompleks dengan 2 sampai 3 glikoprotein. Glikoprotein terbanyak dan ligannya seperti pada gambar 3. (Ramalingam G, 2017)

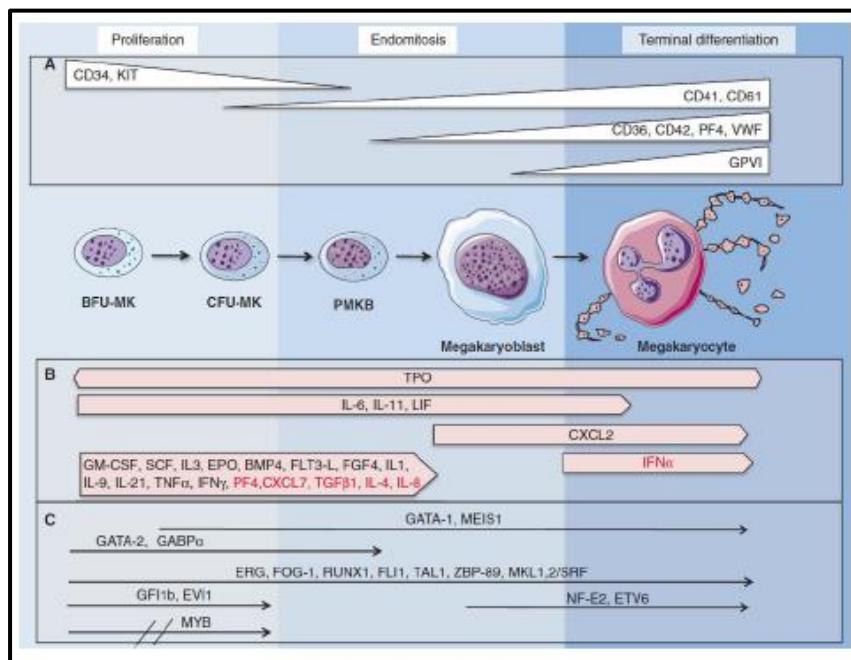
Glycoproteins	Ligands
GP IIb-IIIa complex	Fibrinogen
GP Ib-IX-V complex	Von Willebrand factor
GP VI	Collagen
GP Ia-IIa	Collagen
GP Ic-IIa	Laminin, fibronectin

Gambar 3. Glikoprotein utama pada trombosit dan ligannya.
(Ramalingam G,2017)

2. Produksi trombosit

Trombosit merupakan bagian dari sitoplasma megakariosit yang bersirkulasi dalam darah dan memiliki peranan penting dalam hemostasis. Megakariosit berasal dari *hematopoietic progenitor cell* yang berdiferensiasi menjadi megakariosit di sumsum tulang dibawah pengaruh hormon trombopoietin. Megakariosit memiliki ukuran yang sangat besar (50 kali ukuran eritrosit) sehingga tidak dapat melewati sinusoid sumsum tulang sehingga dibentuk *platelet processes* kecil

agar dapat melewati sinusoid sumsum tulang dan memasuki pembuluh darah membentuk trombosit. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).



Gambar 4. Ilustrasi skematik diferensiasi megakariosit. (A) Antigen differensiasi, (B) *Growth factors*, (C) faktor transkripsi, (D). *Blood Forming Unit* (BFU)-MK; BMP4, *bone morphogenic protein-4*; *Colony Forming Unit* (CFU)-MK. (Greer,P. 2019)

Jumlah normal trombosit sebanyak 150.000-400.000 / μL darah. Trombosit dapat bertahan selama 10 hari dalam darah. Sebanyak 1/3 dari seluruh trombosit disimpan dalam limpa dan 2/3 beredar dalam darah. Peningkatan kebutuhan 10 kali dari normal akan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi trombosit yang diregulasi oleh trombopoietin. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

Terdapat 3 mekanisme regulasi trombopoietin dalam mengatur produksi trombosit. Pertama, pada kondisi jumlah trombosit yang tinggi, trombosit yang memiliki afinitas tinggi terhadap trombopoietin akan mengikat trombopoietin sehingga menurunkan jumlah

trombopoetin dalam darah yang akan menurunkan produksi trombosit di sumsum tulang (*autoregulatory loop*). Kedua, pada kondisi trombositopenia berat, sel hati akan meningkatkan memproduksi trombopoeitin sehingga merangsang peningkatan produksi dari trombosit dalam sumsum tulang. Ketiga, pada kondisi inflamasi, jumlah IL-6 mengalami peningkatan yang memicu peningkatan transkripsi trombopoietin di hati dan pada akhirnya merangsang peningkatan produksi trombosit. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

Trombosit muda secara normal ditemukan di perifer dalam jumlah yang kecil. Jumlah trombosit muda akan meningkat di perifer apabila produksi trombosit mengalami peningkatan. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al, 2016).

3. Fungsi Trombosit Dalam Hemostasis dan Trombosis

Hemostasis adalah suatu proses untuk mencegah perdarahan dengan menjaga darah tetap berada dalam pembuluh darah yang mengalami kerusakan. Hemostasis merupakan proses yang terdiri dari interaksi yang kompleks antara trombosit, kaskade koagulasi plasma, protein fibrinolitik, vaskuler darah, dan mediasi sitokin.(Periayah, 2017, Kumar V, 2015)

a. Vasokonstriksi

Spasme vaskuler terjadi jika ada cedera atau kerusakan pada pembuluh darah, yang akan menghentikan perdarahan.

Reaksi ini dapat direspon dalam waktu 30 menit, dan terlokalisir di area yang cedera. Pada tahap ini, serabut-serabut kolagen yang terekspos akan melepaskan *Adenosine triphosphate* (ATP) dan mediator inflamasi untuk merekrut makrofag, *Extra cellular membrane* (ECM) menjadi sangat trombogenisitas tinggi, yang akan menyebabkan adhesi dan aggregasi trombosit. (Periayah, 2017, Kumar V, 2015)

b. Pembentukan sumbat trombosit (*platelet plug*)

Setelah terjadi vasokonstriksi, kolagen yang terekspos dari permukaan yang mengalami kerusakan akan memicu trombosit untuk melekat (adhesi), kemudian teraktivasi dan beraggregasi untuk membentuk sumbat trombosit, yang akan menutup area luka. Luka pada sel endotel akan sangat terekspos kepada ECM subendotel yang sangat trombogenik untuk memudahkan adhesi dan aktivasi trombosit. Aktivasi trombosit akan memicu perubahan bentuk trombosit dengan melepaskan granula-granula sekretorik. Granula ini akan merekrut lebih banyak trombosit untuk membentuk sumbat trombosit yang dikenal dengan istilah hemostasis primer. (Periayah, 2017, Kumar V, 2015, Gale, 2011)

c. Adhesi trombosit

Mekanisme adhesi trombosit secara umum didukung oleh interaksi khusus antara reseptor membran dan protein plasma. Reseptor membran trombosit banyak mengandung reseptor

glikoprotein (Gp) yang tertanam dalam lapisan fosfolipid *bilayer*, termasuk reseptor *tyrosine kinase*, integrin, reseptor *leucine rich* ; reseptor transmembran *G-coupled*, selektin, dan reseptor domain imunoglobulin. Semua ini adalah protein penting yang terlibat untuk memfasilitasi fungsi hemostasis dengan cara memediasi interaksi dalam sel dan substrat trombosit. .(Periayah, 2017, Kumar V, 2015)

Adhesi trombosit dimediasi oleh *von Willebrand Factor* (vWF) yang terikat pada Gp Ib-IX pada membran trombosit. vWF adalah suatu Gp yang berperan sebagai protein pelekatan, yang dapat terikat pada protein lain, khususnya faktor VIII pada area luka. (Periayah, 2017, Kumar V, 2015)

d. Aktivasi trombosit

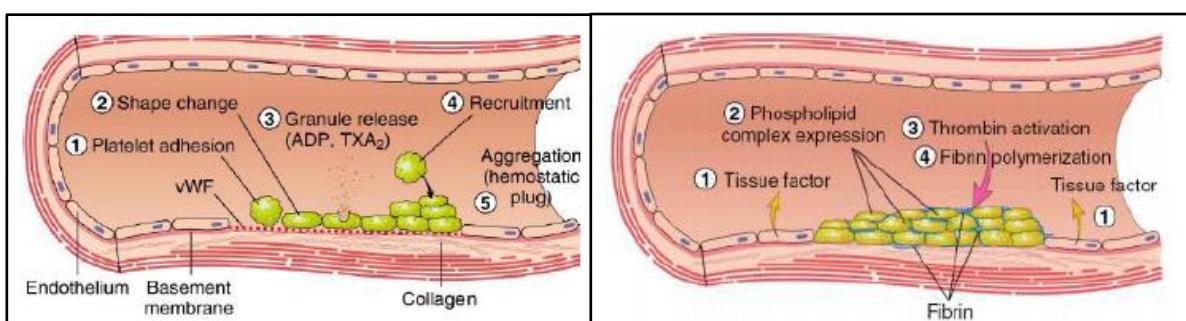
Berbagai rangsangan dapat mengaktifkan trombosit. Trombosit yang melekat akan mengalami degranulasi dan melepaskan granula dari sitoplasma yang mengandung serotonin, *platelet activating factors* dan *Adenosine diphosphate* (ADP). ADP adalah agonis fisiologis penting yang terkandung dalam *dense-bodies* trombosit yang memegang peranan penting pada hemostasis dan trombosis normal. Trombosit teraktivasi untuk melakukan perubahan bentuk menjadi pseudopodial dari tempat adhesi menuju ke area luka yang akan mengaktifkan reseptor kolagen di permukaan membran yaitu Gp IIb-IIIa untuk mengalami reaksi. Kompleks Gp IIb-IIIa, diatur melalui *calcium-dependent* Gp

IIa dan IIIb adalah tahap yang penting dalam agregasi trombosit dan *adherence* endotel. Dalam waktu yang bersamaan, trombosit akan mensinstesis dan mengeluarkan *thromboxane A2* (TXA2), yang menambah efek vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Integrin G_{IIb}-IIIa dan P-selectin akan bergerak dari membran granula alfa menuju membran trombosit untuk memperkuat agregasi trombosit. Reseptor-reseptor ini dapat bertindak sebagai permukaan katalitik dan memfasilitasi proses hemostasis. (Periayah, 2017, Gale, 2011, Greer P,2014)

e. Aggregasi trombosit

Aggregasi trombosit diawali saat trombosit teraktifasi, yang memicu reseptor Gp IIb-IIIa (50-100/ trombosit), yang akan menempel pada vWF atau fibrinogen. Setiap trombosit akan memanjangkan *pseudopod*, *clumping* dan menjadi teragregasi. Aktifasi ini lebih jauh diperkuat dengan terbentuknya thrombin. Aggregasi trombosit menghasilkan sumbat trombosit primer. Reseptor ADP akan berhubungan dengan famili reseptor ADP (P2Y1 dan P2Y12), yang dapat terdeteksi pada trombosit saat membantu proses agregasi. Saat yang bersamaan, P2Y12 adalah mediator penting untuk pembekuan darah akan meningkat sebagai respon terhadap ADP dan menyempurnakan proses aggregasi. Selanjutnya sumbat trombosit yang terbentuk distabilkan oleh pembentukan fibrin. (Periayah, 2017, Gale, 2011, Greer P,2014)

Tissue factor (TF) juga dikenal sebagai Faktor III dan thromboplastin, adalah suatu prokoagulan *membrane-bound*. *Tissue factor* bersama Faktor VII bertindak sebagai inisiator utama *in vivo* dari kaskade koagulasi untuk menghasilkan thrombin. Thrombin akan melekat dengan fibrinogen dan berubah menjadi fibrin yang soluble dengan membentuk jaringan fibrin (*fibrin network*). Jaringan fibrin ini akan menguatkan sumbat trombosit yang sudah terbentuk. (Periayah, 2017, Gale, 2011, Greer P,2014)



Gambar 5. Proses dalam hemostasis dan pembentukan *platelet plug*. (Periayah M,2017)

B. Immune Thrombocytopenia

1. Definisi

Immune Thrombocytopenia Purpura (ITP) disebut juga *Idiopathic Thrombocytopenia Purpura* atau *Immune Thrombocytopenia* atau *Trombositopenia autoimun* adalah suatu keadaan trombositopenia yang bersifat *acquired*, ditandai dengan jumlah trombosit $< 100 \times 10^9 / L$, dan disebabkan oleh penghancuran trombosit yang dimediasi sistem imun (*immune-mediated*). Penyakit

ini dapat terjadi pada anak dan dewasa, dengan kejadian awal memuncak pada masa anak-anak, puncak kedua dan ketiga pada remaja dan dewasa tua. Penyakit yang mendasari ITP pada anak dan dewasa dapat berbeda, walaupun pada anak sering bersifat *self-limited disease* sedangkan pada dewasa lebih sering bersifat kronik.(Lambert, 2017).

International Working Group 2009 menentukan istilah singkatan ITP adalah *Immune Thrombocytopenia* (bukan *idiopathic* atau *purpura*), sebab patofisiologinya lebih mudah dipahami dan mayoritas pasien dewasa maupun anak-anak tidak muncul dengan keluhan purpura, walau ada gejala petekie dan memar. (Michel.M, 2013).

International Working Group juga merumuskan terminologi standar seperti pada gambar 6.

Term	ITP description
Newly diagnosed	<3-mo duration
Persistent	3-12-mo duration
Chronic	> 12-mo duration
Severe	Clinically relevant bleeding of sufficient magnitude to mandate treatment or requiring additional interventions or increase in drug dose
Refractory	Presence of severe ITP after splenectomy
Response	Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ measured on 2 occasions > 7 d apart
Response	Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and a greater than twofold increase in platelet count from baseline measured on 2 occasions > 7 d apart

Gambar 6. Terminologi *Immune Thrombocytopenia* (ITP) menurut

ITP *International Working Group 2009 (Michel M,2013)*

Penyakit ITP pertama kali ditemukan oleh Paul Goettlieb Werlhof pada tahun 1735. Paul Kamelson pada tahun 1916-1950 berhasil melakukan terapi pada pasien ITP dengan tindakan splenektomi pada tahun 1951. ITP dianggap sebagai penyakit autoimun. Penyakit ini dapat menyerang semua umur, jenis kelamin dan ras. Insiden penyakit ITP meningkat dengan bertambahnya usia, terutama pada usia 2-5 tahun pada anak dan usia 40-68 tahun pada orang dewasa. (Neunert et al, 2011).

2. Epidemiologi

Insiden ITP adalah 100 kasus per 1 juta orang pertahun dan setengah dari kasus ini terjadi pada anak-anak. (Farid J et al, 2012) Angka kejadian ITP meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), angka kejadian ITP dilaporkan 1.8 kasus /1000 persalinan di Finlandia. Inggris dan Perancis melaporkan 0.5-1.5 kasus/1000 persalinan, di Jepang 80% kasus NAIT ditemukan akibat inkompatibel HPA (Silverman, 2013). Insiden ITP akut pada anak di Indonesia mencakup 4 – 5,3 per 100.000 dalam setahun. Sekitar 7 – 28% anak-anak dengan ITP akut berkembang menjadi ITP kronik. (Purwanto I, 2007)

Penyakit ITP dapat terjadi pada anak dan dewasa baik pada laki-laki maupun pada perempuan. Insiden ITP pada anak antara 4-5.3 per 100.000 dengan distribusi hampir sama antara laki-laki (52%) dan perempuan (48%). (Hoffbrand A.V. 2010) Puncak prevalensi terjadi pada anak-anak usia 2 – 4 tahun. ITP akut pada anak dapat menjadi bentuk kronik (15-20%). *Immune Thrombocytopenia Purpura* diperkirakan terjadi pada 3-4 dari 100.000 dewasa/tahun. Insidennya meningkat pada dewasa seiring dengan bertambahnya usia, antara usia 18 sampai 65 tahun dan pada perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (2,6:1). (Hashemi, 2011)

3. Etiologi dan Klasifikasi

Immune Thrombocytopenia Purpura paling sering menyebabkan trombositopenia pada anak dengan karakteristik jumlah trombosit $<100 \times 10^9/L$. Etiologi dari ITP awalnya diyakini akibat ikatan antigen antibodi kompleks yang menyebabkan destruksi trombosit. Namun semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa etiologi ITP bukan hanya disebabkan oleh ikatan antigen dan antibodi, akan tetapi ada beberapa mekanisme yang ikut terlibat dalam terjadinya trombositopenia yaitu peningkatan rasio Th1 dan Th2 yang memicu pelepasan sitokin inflamasi dan

kerusakan trombosit tidak disertai dengan mekanisme kompensasi pembentukan trombosit di sumsum tulang. (Rajakharan et al, 2012).

Immune Thrombocytopenia Purpura dibedakan menjadi tipe primer dan tipe sekunder.

a. *Immune Thrombocytopenia Purpura* primer

ITP primer yaitu suatu kondisi autoimun yang ditandai dengan *isolated thrombocytopenia* (hitung trombosit pada *complete blood count* darah tepi $< 100.000/\mu\text{l}$, parameter lain normal) tanpa disertai keadaan lain yang dapat menyebabkan trombositopenia, pada umumnya penyebabnya tidak diketahui (*idiopathic*). (Sadia.S.2016)

Tipe primer dibedakan menjadi dua bentuk yaitu akut dan kronik. Tipe akut umumnya terjadi pada anak-anak usia 2 sampai 6 tahun dengan angka kejadian yang sama antara laki-laki dan perempuan. Umumnya pada tipe akut akan membaik secara spontan, sedangkan pada tipe kronik dialami umumnya pada orang dewasa dengan angka kejadian lebih tinggi pada perempuan. *Immune Thrombocytopenia Purpura* tipe kronik dapat terjadi dalam kurun waktu lebih dari enam bulan, biasanya mempunyai onset yang tersembunyi dan sering membutuhkan intervensi medis untuk mencegah perdarahan. (Farid J,2012)

b. *Immune Thrombocytopenia Purpura* sekunder

ITP sekunder adalah semua kondisi trombositopenia *immune-mediated* selain ITP primer. ITP sekunder dipicu atau merupakan manifestasi dari kondisi antara lain : Infeksi (*Human Immunodeficiency Virus / HIV*, Hepatitis C, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus*), *Lymphoproliferative disorder*, *auto-rheumatological disorder* (*Systemic Lupus Erythematosus*), sindrom antifosfolipid, sindrom Evan, efek samping obat (*Drug-induced*), dan efek samping Transplantasi susmsum tulang. (Sadia.S.2016; Sari,2018).

4. Patofisiologi

Penyakit ITP merupakan penyakit autoimun yang disebabkan adanya destruksi trombosit abnormal akibat adanya antibodi (*antibody-mediated destruction of platelets*) dan gangguan produksi megakariosit. Penyakit ITP merupakan kelainan akibat disregulasi imun dengan hasil akhir hilangnya toleransi sistem imun terhadap antigen diri yang berada di permukaan trombosit dan megakariosit. Sel T teraktivasi akibat pengenalan antigen spesifik trombosit pada *antigen presenting cell* (APC) yang kemudian menginduksi ekspansi antigen-spesifik pada sel B. Sel B akan menghasilkan autoantibodi yang spesifik terhadap glikoprotein yang diekspresikan pada trombosit dan megakariosit (Neunert et al, 2013).

Trombosit yang bersirkulasi diikat oleh autoantibodi trombosit kemudian terjadi pelekatan pada reseptor Fc makrofag di limpa yang

mengakibatkan penghancuran trombosit. Selain itu, terbentuk juga autoantibodi anti megakariosit yang mengurangi kemampuan megakariosit untuk menghasilkan trombosit (Gambar 4). Terjadi produksi autoantibodi yang meningkatkan penghancuran trombosit oleh makrofag di limpa dan menurunnya produksi trombosit akibat antibodi anti-megakariosit. (Sari, 2018).

Immune Thrombocytopenia Purpura disebabkan oleh adanya antibodi anti HPA penderita itu sendiri, terutama IgG terhadap Integrin HPA- $\alpha IIb\beta 3$ (dulunya disebut GpIIa atau GpIIb) atau Gp-Ib/IX, ditemukan pada 50-70% penderita. Trombosit yang diselimuti oleh antibodi kemudian difagosit oleh makrofag dalam *Reticuloendothelial System* (RES) terutama limpa, akibatnya akan terjadi trombositopenia. Keadaan ini menyebabkan kompensasi tubuh dalam bentuk peningkatan megakariosit dalam sumsum tulang. Sebagian besar penderita akan mengalami mekanisme kompensasi peningkatan trombosit, tapi pada beberapa penderita produksi trombosit tetap terganggu disebabkan adanya antibodi yang menyelimuti megakariosit yang berpengaruh pada proses trombopoiesis. (Rahman, 2013; Silverman, 2013; Warrier, 2012)

Rasio gen Th1/Th2 yang tinggi dan polimorfisme gen sitokin berhubungan dengan ITP (Ogawara H.2003). Perkembangan autoantibodi sel B, multidisfungsi dalam autoimunitas seluler, dan

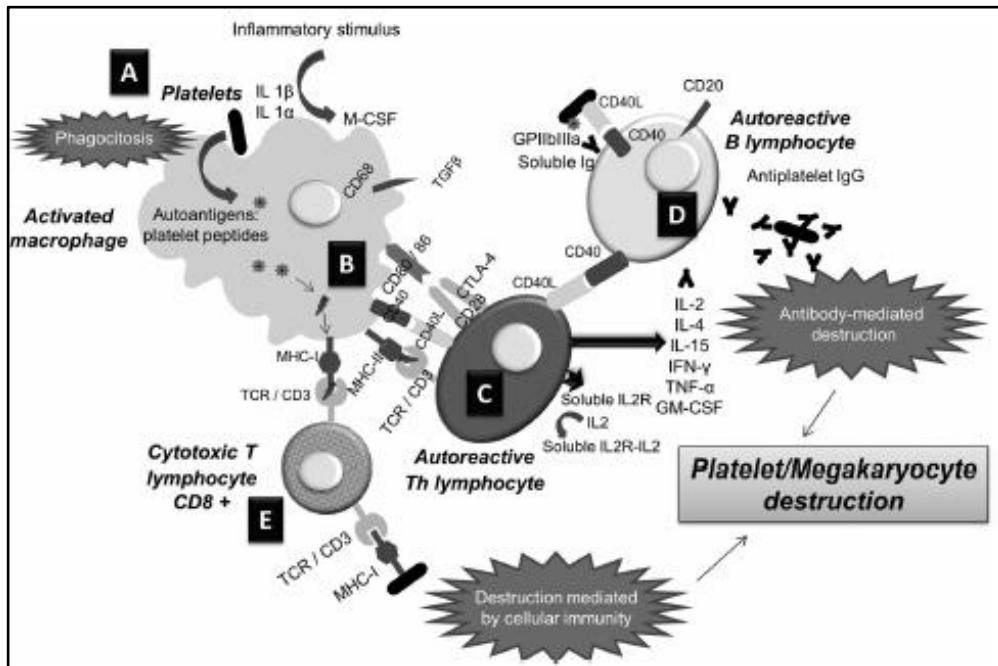
disregulasi sitokin diperkirakan memainkan peran sentral dalam patofisiologi ITP. (Alvina, 2011)

Jika suatu antigen mikroba yang mirip dengan antigen trombosit (*molecular mimicry*) atau autoantigen trombosit itu sendiri dipresentasikan kepada sel B, maka sel B akan berkembang menjadi sel plasma yang mensekresikan antibodi. Limpa adalah organ yang dianggap dimana sel-sel imun secara primer dipresentasikan dengan autoantigen trombosit dan tempat paling banyak terjadi klirens dari trombosit. Secara khusus makrofag dan sel dendritik pada limpa dapat mempresentasikan antigen trombosit pada sel T helper (Th) yang akan membantu sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Sel plasma yang menghasilkan autoantibodi trombosit reaktif ada pada darah tepi dan sumsum tulang, kemudian menghancurkan trombosit dan megakariosit.

Pasien ITP sekitar 25% tidak memiliki autoantibodi terhadap trombosit yang dapat terdeteksi, selain itu terjadinya perubahan-perubahan termasuk kelainan pada sel T (destruksi trombosit akibat yang dimediasi oleh sel Th1 dan sel T sitotoksik), juga perubahan fungsi sel Th1 dan sel Treg yang pada akhirnya akan menyebabkan aktivasi klonal sel B autoreaktif. (Perera M,2017).

Perubahan imunologik pada ITP terjadi diawali oleh adanya rangsangan inflamasi atau situasi stress (terkait dengan infeksi, obat dll) merubah glikoprotein trombosit tertentu menjadi autoantigen yang

memicu respon imun. *Antigen Presenting Cell / APC* (Makrofag yang teraktivasi) akan memproses autoantigen trombosit ini dan mempresentasikannya pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I dan II. Sel T *helper* dengan *T-cell-receptor* spesifik untuk antigen trombosit teraktivasi dan menjadi autoreaktif, memicu sekresi sitokin (salah satunya adalah *Tumor Necrosis Factor alpha/TNF-alfa*) yang berfungsi sebagai sinyal ko-stimulan untuk sel limfosit B. Sel B yang teraktivasi dan menjadi autoreaktif mengenali glikoprotein trombosit dan memulai produksi autoantibodi (Imunoglobulin G anti HPA) yang merusak trombosit dan megakariosit melalui respon humoral. Secara bersamaan, makrofag yang teraktivasi (APC) akan mempresentasikan autoantigen trombosit pada sel T sitotoksik dan mengaktifkannya, memicu destruksi trombosit melalui respon seluler (*T cell-mediated cytotoxicity*). (Perera M,2017).



Gambar 7. Perubahan imunologik dan peranan TNF alfa serta Ig G anti HPA pada ITP. (Perera. M,2017)

5. Manifestasi Klinis

Trombositopenia autoimun (ITP) kronik yang banyak terdapat pada usia dewasa, terjadi pada wanita di umur pertengahan menunjukkan adanya riwayat perdarahan ringan sampai sedang. Episode perdarahan dapat berlangsung beberapa hari sampai beberapa minggu, mungkin intermittent atau bahkan terus menerus. Manifestasi perdarahan berupa ekimosis, petekie, purpura. Pada umumnya berat dan frekuensi perdarahan berkorelasi dengan jumlah trombosit. Secara umum hubungan antara jumlah trombosit dan gejala antara lain bila trombosit > 50.000/ μ L maka biasanya asimptomatis,

trombosit 30.000-50.000 / μ L terdapat luka memar/hematom, trombosit 10.000-30.000 / μ L terdapat perdarahan spontan, menoragia dan perdarahan memanjang bila ada luka, jika trombosit < 10.000/ μ L terjadi perdarahan mukosa (epistaksis, perdarahan gastrointestinal dan genitourinaria) dan resiko perdarahan sistem saraf pusat. (Purwanto I, 2007)

Sedangkan sebagian besar kasus pada anak (hampir 2/3 kasus) mempunyai riwayat penyakit infeksi yang terjadi 4 minggu sebelumnya. Pemeriksaan fisis juga hanya ditemukan perdarahan kulit akibat trombositopenia. Gambaran darah tepi menunjukkan jumlah trombosit rendah tanpa sel blast. (Breakey, 2011).

Perdarahan intrakranial merupakan komplikasi yang paling serius pada ITP dan dapat mengenai hampir 1% penderita dengan trombositopenia berat. Perdarahan biasanya di subarachnoid, sering multipel dan ukuran bervariasi dari petekie sampai ekstravasasi darah yang meluas. (Purwanto I, 2007)

6. Diagnosis

Diagnosis ITP primer adalah diagnosis yang bersifat ekslusif yaitu setelah penyebab trombositopenia lain disingkirkan, baik pada anak maupun dewasa. Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisis saat pertama kali datang adalah kombinasi *diagnostic tool* yang paling penting. Gambaran atipikal pada pasien harus menjadi petunjuk bagi klinisi dalam pendekatan diagnosis. (Anoop,P.2013).

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis, biasanya pasien datang dengan keluhan adanya perdarahan yang terjadi secara tiba-tiba. Lamanya perdarahan dapat membantu untuk membedakan ITP akut dan kronik, serta tidak terdapatnya gejala sistemik untuk menyingkirkan ITP bentuk sekunder dan diagnosis lain. Pada anamnesis perlu ditanyakan mengenai riwayat penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan trombositopenia. Pada pemeriksaan fisis didapatkan perdarahan mukosa (petekie, purpura, perdarahan konjungtiva, dan perdarahan selaput lendir yang lain). Tidak ditemukan adanya splenomegali dan limfadenopati dapat mendukung penegakan diagnosa ITP. Pemeriksaan darah rutin ditemukan adanya trombositopenia dengan hasil pemeriksaan darah rutin yang lain normal. Pemeriksaan darah tepi diperlukan untuk menyingkirkan pseudotrombositopenia dan kelainan hematologi yang lain. (Rodehiero, 2009). Pseudotrombositopenia adalah keadaan trombositopenia akibat terjadinya *clumping* trombosit in vitro, yang dapat dipicu salah satunya karena *agglutination-dependent* EDTA (*ethylene-diamine-tetra-acetic acid*) dan *platelet satellitism*, selain itu dapat juga disebabkan oleh aktivasi dan agregasi trombosit akibat teknik pengambilan darah yang tidak sesuai, atau penundaan pencampuran dengan antikoagulan dalam tabung sampel. (Bizzaro, 2013)

Pendekatan diagnosis ITP secara laboratorik dapat dirumuskan sebagai berikut : (Hoffbrand.,2006)

- a. Jumlah hitung trombosit di darah tepi adalah $< 10 \times 10^9/L$ dengan kadar Hb dan *white blood cell* (WBC) normal kecuali bersamaan terjadi anemia defisiensi Fe karena peningkatan *blood loss*.
- b. Apusan darah tepi menunjukkan jumlah trombosit menurun, jika ada kadang dalam bentuk *giant thrombocyte*.
- c. Aspirasi sumsum tulang menunjukkan jumlah megakariosit yang normal atau meningkat.
- d. Tes yang lebih sensitif dapat menunjukkan antibodi anti Gp (*antiglycoprotein*) spesifik GpIIb/IIIa atau GpIb di permukaan trombosit pada serum pasien.

Apabila perjalanan penyakit ITP telah mencapai tiga bulan, maka penyakit ITP dikategorikan sebagai ITP persisten. Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan antara lain : (Sari,2018)

- a. *Screening* penyakit autoimun : ANA (*Anti-nuclear Antibody*), anti ds-DNA (*double-stranded Deoxyribonucleic Acid*), *Rheumatoid arthritis*, komplemen C3 dan C4.
- b. *Screening* tiroid : TSH, *free T4*, antibodi tiroid.
- c. Kadar imunoglobulin : Ig G, Ig A, dan Ig M.
- d. Antibodi antifosfolipid.

e. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk deteksi virus seperti *Epstein-Barr* virus (EBV), *Cytomegalovirus*, *Parvovirus*, *HIV*, Hepatitis C.

C. Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)

1. Definisi dan Sejarah

Tumor Necrosis Factor (TNF) adalah suatu sitokin proinflamasi multifungsi yang mempunyai efek pada metabolisme lipid, koagulasi, resistensi insulin, serta fungsi endotel. Anggota *family* TNF mempunyai peranan penting dalam berbagai macam proses fisologis dan patologis, termasuk proliferasi, differensiasi, apoptosis sel, serta modulasi respon imun dan induksi inflamasi. (Bradley,2008)

William Coley pada akhir abad ke 19 mengamati tumor yang diderita oleh pasien sarcoma yang menunjukkan infeksi bakteri. Tumor ini kemudian mengalami kerusakan (*necrotizing*) dan menghilang. Selanjutnya diketahui bahwa lipopolisakarida (LPS) bakteri adalah molekul yang bertanggung jawab terhadap aktivitas *tumor-necrotizing* ini walaupun secara indirek (tidak langsung). Tahun 1975 Carswell et al mengenali karakteristik secara biokimia dan genetik suatu faktor dalam serum yang menyebabkan tumor mengalami *regress* (kemunduran), yaitu suatu molekul yang mereka sebut "*tumor necrotizing factor*". Molekul ini kemudian dinamakan "*tumor necrosis factor*" (TNF) dan menjadi anggota pertama suatu kelompok besar *superfamily* protein-protein terkait. *Tumor Necrosis*

Factor alfa adalah *prototype* pertama yang dikenali dari seluruh *superfamily* TNF dapat dilihat pada tabel 4.(Dosert et al,2019)

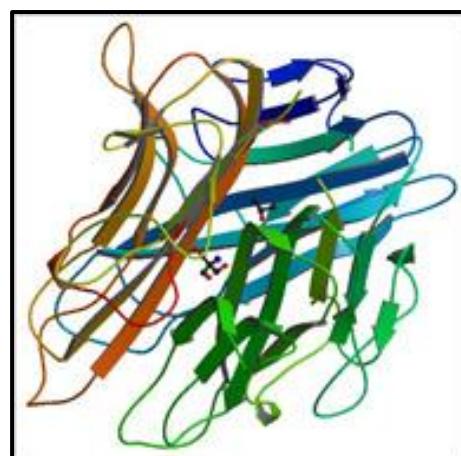
Tabel 1. Anggota *superfamily Tumor Necrosis Factor* dan ekspresinya pada sel atau jaringan.

TNF Superfamily Member	Original Name	Other Name	Chromosome	Expression
TNFSF 1	Lymphotoxin α	TNF β	6p21.3	Hematopoietic, immune cells
TNFSF 2	TNF α	Cachetin	6p21.3	Hematopoietic, immune cells, endothelial cells
TNFSF 3	Lymphotoxin β	TNFC	6p21.3	NK cells, CD4+, CD8+, T cells
TNFSF 3L	TAG7	PGRP, P23	19	
TNFSF 4	OX40L	GP34, CD134L	1q25	Activated CD4, Tcells, neutrophils
TNFSF 5	CD40L	CD154, TRAP	Xq26	Bcells, monocyte, DC, thymic epithelium
TNFSF 6	FasL	CD95L, CD178	1q23	Epithelial cells, hepatocytes, activated mature lymphocytes, transformed cells
TNFSF 7	CD27L	CD70	19p13	Lung & colon cells, Hematopoietic progenitors, CD4- & CD8+, Tcells
TNFSF 8	CD30L	CD153	9q33	T & B cells, NK cells, macrophages, eosinophils
TNFSF 9	4-1BB-L		19p13.3	T, NK cells, mast cells, neutrophil
TNFSF 10	APO2-L	TRAIL	3q26	Most normal & transformed cells
TNFSF 11	RANK1	Osteoprotegerin ligand TRANCE	13q14	Osteoclast, osteoblast, & activated T cells
TNFSF 12	TWEAK	Fn14	17p13.3	Endothelial cells, fibroblasts, tissue progenitor cells
TNFSF 13	APRIL	TALL2	17p13.1	B cells, PBL, spleen, thymus, small intestine
TNFSF 13B	BAFF	TALL1, THANK	13q32-34	B cells, resting C cells, PBL, spleen, lymph nodes
TNFSF 14	LIGHT	HVEML	19p13.3	T & B cells, monocyte, lymphoid cells
TNFSF 15	TL1	VEG1	9q33	NK cells, CD4+, CD8+ cells, activated T cells
TNFSF 18	AITRL	GITRL	1q23	CD4+, CD25+, T cells

Sumber : (Dosert et al, 2019)

2. Struktur dan Produksi

Tumor Necrosis Factor alfa disintesis sebagai protein transmembran tipe II dengan berat molekul 26 kDa dalam bentuk molekul homo-trimer stabil yaitu *membran-bound* (mTNF α) dimana mTNF α manusia mengandung 157 asam amino (aa) dan 76 aa *leader sequence*. Selama proses sintesis, TNF alfa bertranslokasi ke dalam membran sel dimana *TNF alfa converting enzyme* (TACE) merubah mTNF- α menjadi *soluble* TNF α (sTNF- α) yang merupakan bentuk biologis aktif yaitu protein homo-trimer dengan berat molekul 51 kDa.(Dosert et al,2019)



Gambar 8. Molekul Tumor Necrosis Factor alpha. (Dosert et al.2019)

Tumor Necrosis Factor ala (TNF- α) adalah sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh banyak tipe sel, antara lain makrofag, limfosit, fibroblast dan keratinosit sebagai respon terhadap inflamasi, infeksi dan stress lingkungan lainnya. Sitokin ini menunjukkan pola ekspresi pada

sel endotelial, *stem cell* masenkimal, miosit jantung, *oligodendrocytes*, subtipe neuron spesifik, *microglia*, timosit, dan subpopulasi sel T. (Dosert et al,2019). Beberapa fungsi biologis TNF- α terdiri atas proliferasi seluler dan diferensiasi, tumorigenesis, apoptosis atau kematian sel nekrotik, imunoregulator, metabolisme lipid, koagulasi dan fungsi endotel. (Zhan et al, 2018)

3. Aktivasi dan *Down-stream signaling* TNF- α

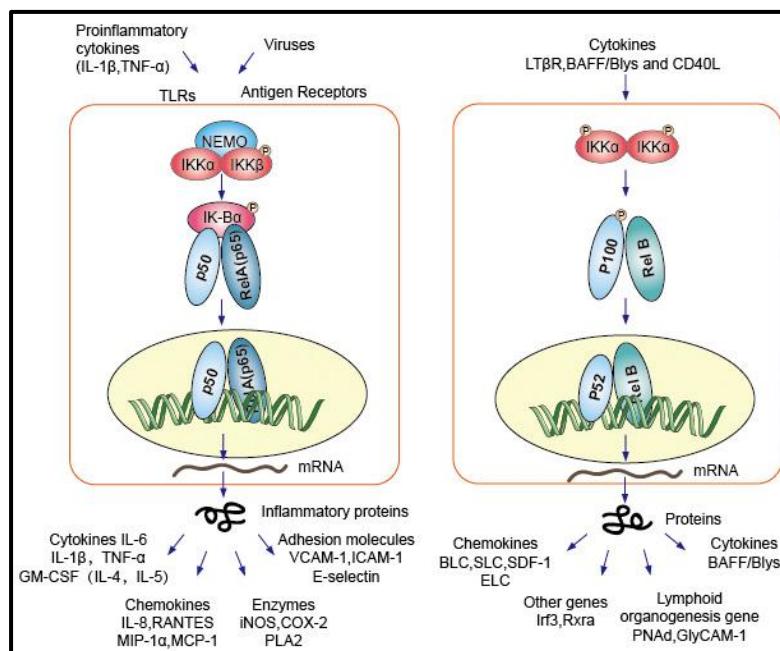
Tumor Necrosis Factor alfa (TNF- α) bekerja dengan terikat pada reseptornya yaitu *Tumor Necrosis Factor Receptor-1* (TNFR1/p55) dan *Tumor Necrosis Factor Receptor-2* (TNFR2/p75) yang terletak di permukaan sel. Kebanyakan sel mengekspresikan TNFR1, yang diyakini merupakan mediator utama sifat sitotoksitas dari TNF- α . Pengikatan TNF- α pada dua reseptornya akan menyebabkan rekrutmen transduser sinyal yang mengaktifkan sekurang-kurangnya 3 efektor tertentu. Melalui jaringan dan kaskade *signaling complex*, efektor-efektor ini memicu aktivasi Caspase dan dua faktor transkripsi, *Activation Protein-1* dan *Nuclear Factor-Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B). Fungsi utama dari NF- κ B adalah regulasi apoptosis. Faktor transkripsi dapat menginduksi respon anti-apoptotik maupun pro-apoptotik, tetapi keduanya tergantung tipe sel dan stimulus. NF- κ B secara predominan mencegah apoptosis pada sel B,

serta meningkatkan aktivasi sel B, tetapi efeknya pada sel T bervariasi dan tergantung tipe stimulus yang ada. (Dong Y, 2015)

Anggota *Nuclear Factor-Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) famili/ Rel Famili antara lain NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), p65 (rel A), Rel B dan c-Rel. Bentuk paling aktif dari NF- κ B adalah heterodimer terdiri atas subunit p50 atau p52 dan p65 yang mengandung domain transaktivasi yang dibutuhkan untuk induksi gen. Target gen NF- κ B terlibat dalam aspek fungsi imun yang berbeda, yaitu perkembangan, aktivasi, dan diferensiasi limfosit sampai maturasi dan fungsi inflamatorik sel-sel imun *innate*. (Mishra, 2010)

Nuclear Factor-Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) berperan sebagai mediator sentral pada respon imun dan inflamasi, respon stress serta regulasi proliferasi sel dan apoptosis. Target gen NF- κ B menyebabkan organisme merespon secara efektif terhadap perubahan lingkungan. Jalur klasik NF- κ B diaktivasi oleh berbagai macam sinyal inflamasi, menghasilkan ekspresi yang teratur dari banyak gen *innate immunity* dan gen inflamatorik. Sitokin proinflamasi IL-1 β dan TNF- α mengaktifkan NF- κ B, dan ekspresi sitokin-sitokin ini dipicu sebagai respon terhadap aktivasi NF- κ B, oleh sebab itu membentuk suatu lengkung amplifikasi. (Yazdanbaksh.K,2016)

NF-κB sebagai mediator sentral respon imun dan inflamasi, respon stress, serta regulasi proliferasi sel dan apoptosis. Target gen NF-κB menyebabkan organisme merespon efektif terhadap perubahan lingkungan. Jalur klasik NF-κB diaktivasi oleh berbagai sinyal inflamatorik, menghasilkan ekspresi inflamatorik multipel dan gen *innate immunity*. Faktor transkripsi dari famili NF-κB mengatur ekspresi sejumlah besar gen target sebagai respon terhadap perubahan lingkungan, dan membantu untuk mengatur respon imun dan inflamasi.



Gambar 9. Down-signaling dari *Tumor Necrosis Factor alpha*

(Dosert et al.2019)

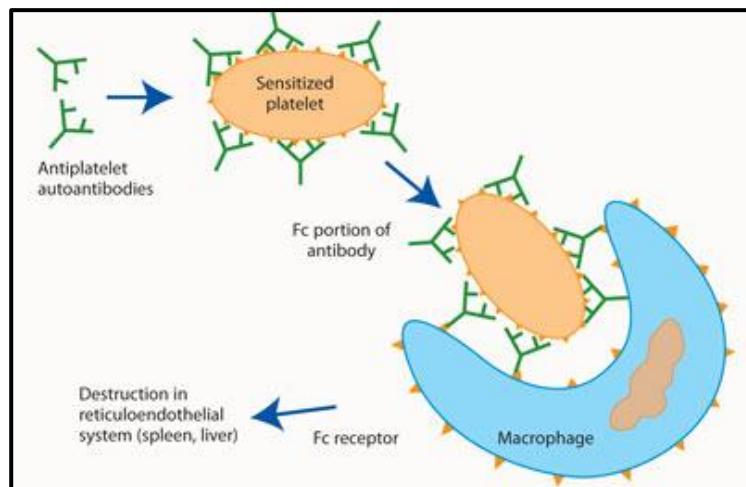
Peran sitokin inflamasi TNF- α pada penyakit autoimun seperti ITP khususnya ITP kronik yaitu sitokin proinflamasi ini akan disekresi oleh

makrofag dan monosit yang teraktivasi dan akan menghilangkan fungsi dari sel T regulator (*Treg*) dan menyebabkan sel *Treg* mengalami defek atau kerusakan fungsi seperti yang dilaporkan pada kasus penyakit autoimun lain seperti SLE dan Rheumatoid arthritis (RA), sedangkan blokade TNF- α pada pasien RA dikaitkan dengan membaiknya fungsi *Treg*. Proses pensinyalan melalui *TNF receptor type II* (TNFR2) yang secara berurut di ekspresikan oleh TNF- α , dapat memediasi inhibisi ini. Suatu penelitian oleh Zhong H et al melaporkan ekspresi TNFR2 pada sel *Treg* pasien ITP, menguatkan kemungkinan bahwa gangguan sel *Treg* pada pasien ITP dapat disebabkan oleh meningkatnya sensitifitas sel *Treg* pada ITP terhadap inhibisi TNF- α . Namun demikian penelitian oleh Talaat M et.al, Culic S et.al dan Jemas M et.al menemukan kadar TNF- α yang lebih tinggi pada serum/plasma pasien ITP. (Yazdanbaksh.K,2016)

D. Imunoglobulin G anti Human Platelet Antigen (Ig G anti HPA)

Trombosit mengekspresikan sekelompok *Human Platelet Antigen* (HPA) dan keberagamannya muncul karena adanya *single-nucleotide polymorphism* (SNP) yang menghasilkan perubahan asam amino pada reseptor trombosit : GpIIb/IIIa (Integrin α IIb β atau CD41/CD61 : reseptor fibrinogen), GpIb-V-IX (reseptor faktor von Willebrand) dan kompleks GpIa/IIa (α 2 β 1, CD29, reseptor kolagen). (Jukic I,2015)

Human Platelet Antigen (HPA) spesifik sejak awal telah didefinisikan sebagai antigen yang ditemukan pada trombosit yang bersirkulasi dan megakariosit, namun saat ini ditemukan bukti bahwa antigen ini juga banyak tersebar di jaringan dan ditemukan pada reseptor molekul matriks sel dan sel-sel lainnya. *Immune Thrombocytopenia Purpura* (ITP) adalah suatu gangguan dalam bentuk manifestasi perdarahan yang ditandai dengan jumlah trombosit yang rendah. Pada penyakit ini, trombosit diopsonisasi oleh suatu autoantibodi Ig G yang spesifik, yang menyebabkan fagositosis trombosit yang *FcR-mediated* oleh makrofag di limpa (Gambar 6). (Jukic I,2015).



Gambar 10. Autoantibodi (Ig G) dan perannya dalam destruksi trombosit pada ITP. (Jukic I,2015)

Trombositopenia pada pasien dengan trombositopenia autoimun disebabkan oleh destruksi trombosit yang dilapisi

imunoglobulin. Ligand terpenting pada permukaan trombosit yang dikenali oleh makrofag jaringan adalah IgG, baik dalam bentuk antibodi atau kompleks imun. Peningkatan jumlah ikatan IgG dan trombosit telah terdeteksi pada beberapa pasien dengan trombositopenia diyakini dimediasi oleh antibodi antitrombosit. (Douglas B et al, 2008).

Salah satu faktor yang mungkin mempercepat destruksi trombosit adalah kompleks antigen dan antibodi serta aktivasi komplemen. Beberapa peneliti telah menemukan peningkatan jumlah komplemen pada beberapa pasien dengan ITP. Peningkatan komplemen ini umumnya dikaitkan dengan adanya peningkatan jumlah IgG. (Douglas B et al, 2008).