

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 17 PADA PENDERITA
TROMBOSITOPENIA**

ANALYSIS OF INTERLEUKIN 17 IN THROMBOCYTOPENIA

LIDWINA SEPTIE CHRISTYAWARDANI



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2020



Analisis Kadar Interleukin 17 pada Penderita Trombositopenia

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

LIDWINA SEPTIE CHRISTYAWARDANI

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019



TESIS

Analisis Kadar Interleukin 17 pada Penderita Trombositopenia

Disusun dan diajukan oleh

LIDWINA SEPTIE CHRISTYAWARDANI

Nomor Pokok P062172019

Telah dipertahankan di depan panitia Ujian Tesis
Pada Tanggal 2 Januari 2020
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui
Komisi Penasehat,**


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), PhD

Ketua


Prof. dr. Mansyur Arief, Sp.PK (K), PhD

Anggota

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik,

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,


Dr. dr. Ika Yustisia, S.Ked., M.Sc


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Lidwina Septie Christyawardani
Nomor Mahasiswa : P062172019
Program Studi : Ilmu Biomedik

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,

Yang menyatakan



Lidwina Septie Christyawardani



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan kasih dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Analisis Kadar Interleukin 17 pada Penderita Trombositopenia” tepat pada waktunya.

Dalam menyusun tesis penelitian ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih khususnya kepada :

1. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK., PhD sebagai Ketua Komisi Penasehat
2. Prof. dr. Mansyur Arief, Sp.PK., PhD sebagai Anggota Komisi Penasehat
3. Dr . dr Tenri Esa, M.Si., Sp.PK ; Dr. dr. A. Alfian zainuddin, MKM; dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD., KHOM selaku penguji yang selalu memberi masukan dalam penyusunan tesis ini.
4. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK yang telah membantu dalam proses penelitian.
5. RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Laboratorium Unit Penelitian FKUH/RSUH yang telah memberi izin sebagai tempat penelitian dan pengambilan sampel penelitian.
6. UNIKA Musi Charitas tempat saya bekerja yang telah membantu dan mendukung saya baik secara moril maupun materil.
7. Orang tua, adik, keluarga, Asep, Icha, Ila, Fachrul dan sahabat yang telah memberikan semangat dan doa kepada saya.
8. Teman-teman kimia klinik dan mikrobiologi angkatan 2017 (2) yang telah memberikan dukungan dalam proses penyelesaian tesis ini.

Atas bantuan dan bimbingannya yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, sampai terselesaikannya penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa tesis penelitian ini masih jauh dari sempurna dan terdapat banyak kekurangan ataupun kesalahan, baik dari segi isi, tata bahasa, maupun cara penulisan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk perbaikan dan penyempurnaannya.

Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat memberikan sumbangan pengetahuan yang berarti bagi perkembangan ilmu pendidikan dan kesehatan.

Makassar, Januari 2020

Penulis



ABSTRAK

LIDWINA SEPTIE CH. *Analisis Kadar Interleukin 17 pada Penderita Trombositopenia* (dibimbing oleh Uleng Bahrun dan MansyurArief).

Penelitian ini bertujuan (1) menganalisis kadar IL-17 pada serum penderita trombositopenia, (2) membandingkan kadar IL-17 pada penderita ITP dan non ITP primer, dan (3) Melihat korelasi antara kadar IL 17 dengan jumlah trombosit pada penderita ITP dan non ITP primer.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Unit Penelitian FKUH/RSUH. Metode yang digunakan adalah studi analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah semua penderita dengan diagnosis Trombositopenia di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan jaringannya selama periode penelitian. Data dianalisis dengan menggunakan analisis statistik dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dan uji spearman's rho.

Hasil penelitian didapatkan nilai median kadar interleukin 17 pada ITP sebesar 13,50 dan nilai median kadar interleukin 17 pada non-ITP primer sebesar 19,50. Pada hasil uji statistik menggunakan Mann Whitney diperoleh nilai $p=0.005$ dengan nilai $\alpha=0.05$ yang menunjukkan bahwa nilai p value lebih kecil dari nilai α ($p<\alpha$), artinya ada perbedaan yang bermakna antara kadar interleukin 17 pada ITP dan non-ITP primer.

Berdasarkan uji korelasi menggunakan Spearman's rho pada penderita ITP, diperoleh nilai $r = -0.200$ yang artinya kedua variabel memiliki arah korelasi negatif serta kekuatan korelasi lemah dan didapatkan nilai $p = 0.290$ dengan nilai $\alpha=0.05$, yang artinya nilai $p > \alpha$ maka pada penelitian ini berdasarkan uji statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah trombosit dan kadar IL 17 pada penderita ITP. Selanjutnya, hasil uji korelasi pada penderita non-ITP primer didapatkan nilai $r = -0.309$ yang berarti kedua variabel memiliki arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi lemah dan didapatkan nilai $p = 0.097$ yang artinya nilai $p > \alpha$ maka pada penelitian ini berdasarkan uji statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah trombosit dan kadar IL 17



ABSTRACT

LIDWINA SEPTIE CH. An Analysis of Interleukin 17 Levels in Thrombocytopenia Patients (supervised by **Uleng Bahrun** and **Mansyur Arief**).

This study aims to (1) Analyze IL-17 levels in the serum of sufferers of thrombocytopenia, (2) Compare IL-17 levels in ITP and non-ITP primary patients, and (3) see the correlation between IL 17 levels and thrombocyte amount in ITP and non-ITP primary patients.

This study was conducted at the Laboratory of the FKUH / RSUH Research Unit. The method used in this research is analytical study with cross sectional approach. The study sample was all patients with a diagnosis of thrombocytopenia in RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo and his network during the study period, the data were analyzed using statistical analysis and continued with the Mann Whitney test and spearmen's rho test.

The results show that the median value of interleukin 17 levels at ITP is 13.50 and the median values of interleukin 17 levels at primary non ITP is 19.50. Whitney results is obtained $p = 0.005$ with p value = 0.05 which indicates that the p value is smaller than the value of α ($p < \alpha$), meaning that there are significant differences between the levels of interleukin 17 in ITP and non-ITP primers. Statistical test using Mann

Based on the correlation test using Spearman's rho in ITP sufferers, $r = -0.200$ is obtained, which means that both variables have a negative correlation direction and correlation strength is weak obtained $p = 0.290$ with $\alpha = 0.05$, which means the value of $p > \alpha$ then in this study based on statistical tests there is no significant relationship between platelet counts and IL 17 levels in ITP patients. Furthermore, the results of the correlation test in primary non ITP patients obtained a value of $r = -0,309$ which means that both variables have a negative correlation direction with the strength of the correlation is weak and obtained p value = 0.097 which means the value of $p > \alpha$ then in this study based on statistical tests there is no meaningful relationship between platelet counts and IL 17 levels in non-primary ITP patients.



DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRAC	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DARTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Defisiensi Trombosit	6
B. Morfologi Trombosit	7
C. Antigen trombosit	9



3.	Fungsi trombosit	15
B.	Megakaryopoiesis	19
C.	Trombositopenia	21
1.	Trombositopenia disebabkan oleh penurunan produksi trombosit	21
2.	Trombositopenia yang disebabkan oleh peningkatan kerusakan: trombositopenia yang dimediasi imun	23
3.	Trombositopenia yang tidak dimediasi oleh sistem imun	25
4.	Trombositopenia yang disebabkan oleh sekuestrasi	26
D.	Trombositopenia kausa autoimun	26
1.	Trombositopenia imun primer	26
2.	Trombositopenia imun sekunder	30
E.	Interleukin 17	31
F.	Kerangka teori	34
G.	Kerangka konsep	35
H.	Hipotesis	35
III.	METODE PENELITIAN	36
A.	Jenis Penelitian	36
B.	Lokasi dan Waktu Penelitian	36
C.	Subjek Penelitian	36
D.	Definisi operasional	39
E.	Alat dan Bahan	40
F.	Prosedur Pemeriksaan	41
	Penelitian	43
	sis Penelitian	43
	mendasi Etik	44



IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	45
A. Hasil Penelitian	45
1. Gambaran Umum Subyek Penelitian	45
2. Hasil Uji Perbandingan Kadar IL 17 pada Subyek ITP dan non ITP primer	46
3. Hasil Uji korelasi Kadar IL 17 dan jumlah trombosit pada penderita ITP dan non ITP primer	47
B. Pembahasan	49
V. KESIMPULAN DAN SARAN	56
A. Kesimpulan	56
B. Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Glikoprotein pada permukaan sel trombosit	10
2. Karakteristik Umum Subyek Penelitian	45
3. Karakteristik jumlah trombosit dan kadar IL 17	46
4. Perbandingan Kadar IL 17 pada Subyek ITP dan Non ITP primer	47
5. Korelasi Kadar IL 17 dan jumlah trombosit pada penderita ITP dan non ITP primer	48



DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Struktur ultra platelet	8
2. Adhesi trombosit ke dinding pembuluh darah	16
3. Patomekanisme ITP	29
4. Fungsi Interleukin 17	32
5. Bagan Kerangka Teori	34
6. Bagan kerangka konsep	35
7. Bagan alur penelitian	43



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor

1. Dokumentasi Penelitian
2. Data Penelitian
3. Hasil uji statistik
4. Rekomendasi Etik Penelitian



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
μ l	Mikro liter
ITP	<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
IL	Interleukin
μ m	Mikro meter
TPO	<i>Thrombopoietin</i>
VWF	<i>Von Willebrand Faktor</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
ADP	<i>Adenosin Difosfat</i>
ATP	<i>adenosin trifosfat</i>
HPA	<i>Human Platelet Antigen</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
GP	Glikoprotein
HSC	<i>Hematopoietic Stem Cell</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistim sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000-350.000/ μ l darah) (Guyton dan Hall, 2007). Trombositopenia kausa autoimun merupakan penurunan jumlah trombosit dalam sirkulasi <100.000 sel/ μ l yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Trombositopenia di klasifikasikan menjadi produksi trombosit menurun, konsumsi akan trombosit meningkat, dan trombositopenia lainnya. Produksi trombosit menurun disebabkan karena adanya kerusakan pada sumsum tulang, myelofibrosis, myelodisplastic sindrom, dan defisiensi zat besi. Sedangkan pada konsumsi akan trombosit meningkat dapat dibagi lagi menjadi *primary immune thrombocytopenia*, *secondary immune thrombocytopenia*, non ITP, dan trombositopenia tidak dimediasi oleh imun. (Matzdorff et al., 2018). *Secondary immune thrombocytopenia* yaitu keadaan trombositopenia yang disebabkan oleh penyakit primer, antara lain penyakit autoimun terutama sindrom antibodi antifosfolipid, *Systemic Lupus Erythematosus /SLE*, *Rheumatoid Arthritis / RA*, infeksi *Helicobacter pylori*, infeksi virus (termasuk Hepatitis C dan *Human Immunodeficiency Virus [HIV]*), dan obat-obat tertentu (Zufferey, 2017).

Immune Thrombocytopenic Purpura adalah penyakit autoimun yang

nyanya destruksi trombosit normal akibat adanya antibodi (*antibody-
ction of platelets*) dan gangguan produksi megakariosit. Insiden ITP

ng dewasa di AS diperkirakan 3,3 per 100.000 orang dewasa / tahun,



prevalensinya adalah 9,5 kasus per 100.000. Prevalensi tahunan diperkirakan 5,3 per 100.000 di antara anak-anak; karena anak-anak dengan ITP biasanya pulih, jumlah anak-anak yang memiliki ITP pada suatu waktu hampir sama dengan yang didiagnosis setiap tahun. Insiden ITP meningkat dengan bertambahnya usia. Di antara orang dewasa (usia 30-60) yang didiagnosis dengan ITP kronis, ada 2,6 kasus pada wanita dan setiap kasus juga melibatkan pria. Di antara anak-anak yang didiagnosis dengan ITP akut, rasio pria dan wanita juga hampir sama, dengan 52% pria dan wanita 48%. Sekitar 40% dari semua pasien yang didiagnosis dengan satu atau bentuk lain dari ITP adalah anak-anak di bawah 10 tahun. Di antara anak-anak, kejadiannya paling besar pada usia 2 hingga 4 tahun (NORD, 2015).

Insiden trombositopenia imun sekunder pada orang dewasa sebanyak 18% dari insiden pasien ITP yang membutuhkan perawatan kesehatan. Sebanyak 5,9% mengalami gangguan limfoid ganas, pada lupus erythematosus sistemik sebanyak 2,5%, sindrom mielodisplastik 2,3%, defisiensi kekebalan (tidak termasuk infeksi HIV 1,7%), infeksi HIV 0,9%, sarkoidosis 0,6%, sindrom antiphospholipid 0,3%, dan infeksi HCV 0,2%. Empat puluh tujuh pasien dewasa (1,63%) dan 9 anak-anak (1,1%) menderita sindrom Evans. Pada trombositopenia imun sekunder banyak terjadi pada usia yang lebih dewasa dari pasien ITP dan lebih banyak terjadi pada wanita. Pada kasus trombositopenia imun sekunder hanya 2,4% yang terjadi anak-anak. Penyebab utamanya adalah defisiensi imun primer, lupus erythematosus sistemik, kanker darah, dan infeksi HIV (Moullis, 2014).

Penyakit ITP merupakan kelainan akibat disregulasi imun dengan hasil akhir

...nsi sistem imun terhadap antigen diri yang berada di permukaan megakariosit. Sel T teraktivasi akibat pengenalan antigen spesifik APC (*antigen presenting cell*) yang kemudian menginduksi ekspansi



antigen-spesifik pada sel B. Kemudian sel B menghasilkan autoantibodi yang spesifik terhadap glikoprotein yang diekspresikan pada trombosit dan megakariosit. Trombosit yang bersirkulasi diikat oleh autoantibodi trombosit kemudian terjadi pelekatan pada reseptor FC makrofag limpa yang mengakibatkan penghancuran trombosit. Selain itu, terbentuk juga autoantibodi anti megakariosit yang mengurangi kemampuan megakariosit untuk menghasilkan trombosit (Sari 2018).

Penelitian Li (2015) menunjukkan bahwa diperoleh kadar IL-17A yang lebih tinggi secara signifikan diamati pada pasien cITP (*chronic Immune Thrombocytopenic Purpura*) dibandingkan kadar pada kontrol. Pada penelitian Ye (2015) diperoleh hasil bahwa pada pasien ITP menunjukkan peningkatan level ekspresi mRNA pada berikut ini : IL-23p19, IL-12p40, IL-23R, IL-12R β 1, IL-17A, IL-17F, dan RORC. Selain itu, juga terjadi peningkatan sel Th17 dan kadar IL-17 dalam plasma.

Studi terbaru menunjukkan bahwa Th17, yang ditandai untuk produksi IL-17, meningkat pada pasien ITP. IL-17 termasuk dalam keluarga sitokin IL-17, yang mengandung 6 sitokin pro-inflamasi IL yang berbeda, dari IL-17A hingga IL-17F. IL-17A sering direpresentasikan sebagai IL-17. Tingkat kesamaan yang tinggi antara IL-17A dan IL-17F adalah signifikan, dan mereka juga memiliki fungsi biologis yang sama. Peningkatan ekspresi IL-17 telah diamati pada berbagai penyakit autoimun, seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA) dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Bukti ini menunjukkan bahwa IL-17 dapat dikaitkan dengan penyakit autoimun.

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya terjadi peningkatan jumlah penderita

baik ITP primer maupun non ITP primer. Semakin berkembangnya penelitian ternyata ditemukan bahwa ada peran sitokin IL 17 dalam ITP. Penelitian yang melakukan analisis IL 17 pada ITP primer dan non ITP



primer, maka dari itu peneliti ingin menganalisis kadar IL-17 serum penderita ITP primer dan non ITP primer, serta membandingkan hasil kadar IL 17 pada keduanya dan melihat korelasi antara jumlah trombosit dan kadar IL 17.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang diatas peneliti merumuskan masalah yaitu : Bagaimana kadar IL-17 pada penderita trombositopenia?

C. Tujuan penelitian

1. Tujuan umum

Menganalisis kadar IL-17 pada penderita trombositopenia.

2. Tujuan khusus

- a. Membandingkan kadar IL-17 pada penderita ITP primer dan non ITP primer
- b. Melihat korelasi antara kadar IL 17 dengan jumlah trombosit pada penderita ITP primer dan non ITP primer.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi baru tentang trombositopenia baik ITP primer maupun non ITP primer.

2. Manfaat Aplikatif

Manfaat penelitian ini masukan kepada klinisi sebagai tes konfirmasi pada pemeriksaan trombositopenia.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

E. Definisi Trombosit

Trombosit juga memiliki nama lain yaitu keping-keping darah merupakan turunan dari megakariosit yang tidak memiliki inti dan dibentuk oleh sumsum tulang (Kosasih, 2008). Trombosit yang matang mempunyai ukuran sel dengan diameter 2-4 μm . Sel ini berbentuk bulat oval atau gepeng tidak berinti dan mempunyai struktur mirip piringan dan volume sel antara 5,8 fl (Kiswari, 2014). Jumlah kadar trombosit mempunyai rentang nilai normal antara 150.000 – 400.000 sel/ μl darah. Proses pematangan trombosit 7-10 hari terjadi didalam sumsum tulang. (lefever, 2008).

Sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma pada megakariosit akan menghasilkan trombosit. Megakariosit berasal dari megakarioblas yang timbul dari proses diferensiasi sel asal hemapoetik Precursor mieloid paling awal yang membentuk megakariosit. Megakariosit mengalami pematangan dipecah menjadi 3.000-40.000 serpihan sel, melalui replikasi endomitotik inti secara sinkron, volume, sitoplasmanya bertambah besar setiap kali jumlah inti bertambah menjadi dua kali lipat. Tahap awal terjadi invaginasi membran plasma yang berkembang sepanjang pembentukan megakariosit menjadi anyaman yang bercabang-cabang. Tahap perkembangan bervariasi terutama pada tahap nukleus berjumlah delapan, sitoplasma menjadi granular dan selanjutnya trombosit dibebaskan. Megakariosit berukuran sangat besar dengan satu nukleus berlobus yang terletak di tepi. Dalam

yang lebih 10 hari proses terjadi differensiasi sel sampai terbentuknya (rand,2016).



Pengatur utama megakaryopoiesis dan trombopoiesis adalah Trombopoietin (TPO), TPO ini 95% diproduksi oleh hati. Thrombopoietin (TPO) telah ditandai dengan baik sebagai pengatur utama produksi trombosit. TPO juga memainkan peran penting dalam pemeliharaan dan pengaturan sel induk hematopoietik (HSC). Trombopoietin awalnya diidentifikasi sebagai pengatur utama produksi trombosit dari prekursor megakaryocytes. Trombopoietin juga mampu mendorong pembentukan megakaryocytes dari sel-sel progenitor hematopoietik. TPO meningkatkan jumlah dan tingkat pematangan megakariosit melalui reseptor c-MPL. Kadar trombosit mulai meningkat 6 hari setelah dimulainya terapi. (Kim, 2017).

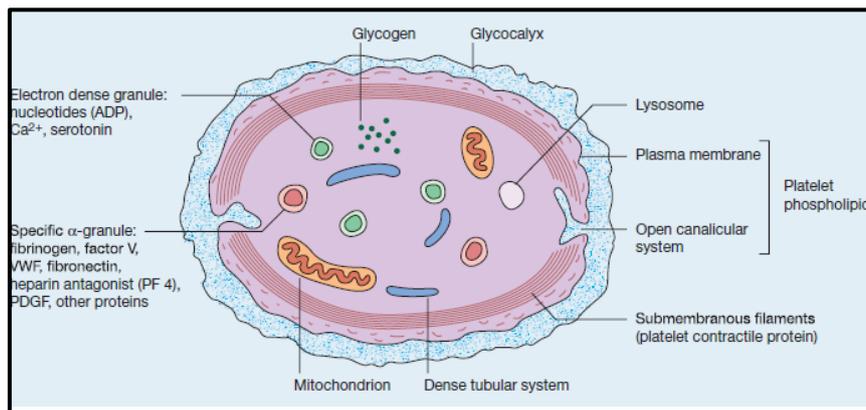
1. Morfologi trombosit

Trombosit ketika diamati dengan mikroskop elektron, trombosit dapat dibagi menjadi 4 zone dengan masing-masing zone mempunyai fungsi khusus. Keempat zone adalah zone perifer yang berguna untuk adhesi dan agregasi, zone sol gel menunjang struktur dan mekanisme kontraksi, zone organel yang berperan dalam pengeluaran isi trombosit serta zone membran yang keluar dari isi granula saat pelepasan. Membran trombosit terbentuk dari lapisan fosfolipid dua lapis dengan distribusi yang asimetris. Membran trombosit mengandung glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor. Melalui reseptor tersebut trombosit berinteraksi dengan zat – zat yang menyebabkan agregasi, zat inhibitor, faktor koagulasi seperti fibrinogen, faktor Von Willebrand dan thrombin serta dengan dinding pembuluh darah dan dengan trombosit lainnya (Kosasih, 2008).

Reaksi adhesi dan agregasi trombosit dipengaruhi oleh adanya glikoprotein yang terdapat didalam lapisan permukaan trombosit. Reaksi ini merupakan proses pertama ketika terjadi pembentukan sumbat



trombosit selama hemostasis. Trombosit dibantu oleh Glikoprotein Ib dan IIb / IIIa dalam proses penempelan trombosit ke faktor Von Willebrand (VWF) dan juga pada sel endotel. Glikoprotein IIb / IIIa juga merupakan reseptor didalam fibrinogen yang memiliki peran penting dalam proses agregasi trombosit. (Hoffbrand,2016). Berikut ini merupakan Struktur ultra trombosit yang ditunjukkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur ultra platelet.

Trombosit memiliki sistem membran tiga lapis (trilaminar) dan sistem membran (kanalikuli). Membran ini berfungsi sebagai pelindung trombosit dari lingkungan luar sel. Membran trombosit ini kaya akan fosfolipid yang akan membantu dalam proses pembekuan darah. Pada bagian sub membran trombosit terdapat komponen mikrofiliamen yang disebut trombastin. Komponen ini memiliki fungsi seperti aktomiosin yang berperan dalam kontraksi otot. Di dalam sitoplasma trombosit terdapat berbagai organel sel organel dan struktur penting lainnya, antara lain adalah mikrotubulus, nukletida, lisosom, granula, dll. (Hoffbrand,2016).

osit memiliki kalsium, nukleotida terutama *adenosin difosfat* (ADP), *adenosin trifosfat* (ATP), dan serotonin yang terkandung dalam granula serotonin. Granula α lebih spesifik (lebih sering dijumpai) mengandung



heparin, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (*Platelet Derived Growth Factor*, PDGF), β -tromboglobulin, fibrinogen, VWF dan faktor pembekuan lain. Granula padat lebih sedikit jumlahnya dan mengandung ADP, ATP, 5-hidroksitriptamin (5-HT), dan kalsium. Organel spesifik lain meliputi lisozom yang mengandung enzim hidrolitik dan peroksisom yang mengandung katalase. (Hoffbrand,2016).

2. Antigen trombosit

Protein pada permukaan trombosit ditemukan sebagai antigen penting dalam autoimunitas spesifik trombosit yang disebut sebagai *Human Platelet Antigen* (HPA). Ada dua alel yang berbeda, yaitu alel a atau b (mis. HPA - 1a). Trombosit juga mengekspresikan ABO dan antigen leukosit manusia (*Human*

Receptor	Ligand	Function	Leucocyte
GPIa/IIa ($\alpha_2\beta_1$)	Collagen	Adhesion	Antigen
GPIb/IX/V	Von Willebrand Factor (vWF)	Adhesion	en,
GPIIc/IIa ($\alpha_5\beta_1$)	Fibronectin	Adhesion, stabilizing GPIa/IIa	HLA)
GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)	Thrombospondin Fibrinogen Vitronectin vWF	Aggregation	kelas
GPIV	Thrombospondin	Adhesion	I,
GPVI	Collagen	Signal transduction Activation	

tetapi tidak mengekspresikan kelas II. (Hoffbrand,2016).

Pematangan dan pengembangan trombosit juga melibatkan ekspresi reseptor transmembran khusus dan sangat teratur pada permukaannya, yang menonjol di antaranya adalah glikoprotein (GP). Reseptor ini memfasilitasi

ombosit, penyebaran, agregasi dan mendorong perkembangan melalui interaksi ligan reseptor. Penanda permukaan yang



diekspresikan pada permukaan trombosit dirangkum dalam Tabel 2.1 dibawah ini.

Tabel 2.1 Glikoprotein pada permukaan sel trombosit

a. Antigen pada GPIIb/IIIa

Glikoprotein IIb / IIIa (, disebut juga integrin α IIb β 3) yang merupakan kompleks integrin yang ditemukan pada trombosit. GPIIb / IIIa merupakan reseptor untuk fibrinogen, vitronektin, fibronektin dan faktor von Willebrand serta membantu aktivasi platelet. GPIIb / IIIa dikode oleh gen *IntegrinA2B (ITGA2B)* dan *ITGB3* dan gen ini terletak didalam kromosom 17. Kompleks GPIIb / IIIa terbentuk melalui ikatan kalsium dependen nonkovalen yang terdapat pada permukaan trombosit. Aktivasi trombosit oleh ADP (diblokir oleh clopidogrel) mengarah pada perubahan konformasi yang disebutkan sebelumnya pada reseptor trombosit gpIIb / IIIa yang menginduksi pengikatan fibrinogen. Reseptor gpIIb / IIIa adalah target dari beberapa obat termasuk abciximab, eptifibatide, dan tirofiban. Dalam kasus purpura trombositopenik imun dapat diproduksi autoantibodi terhadap IIb / IIIa, target Ab yang terdeteksi pada ITP terdapat pada epitop GPIIb/IIIa (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013).

Mutasi gen pada GPIIb/IIIa dapat juga terjadi pada manifestasi klinis *Glanzmann's thrombasthaenia* (GT), mutasi gen ini dapat menyebabkan disfungsi dan defisiensi kompleks GPIIb/IIIa (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013).

Autoantibodi spesifik Glikoprotein (GP) (misalnya, autoantibodi / IX, GPantb / IIIa) dapat dideteksi pada sebagian besar plasma platelet pasien ITP dengan uji immobilisasi antibodi monoklonal



modifikasi antigen trombosit (MAIPA), yang mengikat pada spesifik glikoprotein oleh fragmen pengikat antigen (Fab) dan kemudian mengaktifkan mononuklear-makrofag atau sistem komplemen. Autoantibodi yang diproduksi oleh sel B autoreaktif terhadap self-antigen, khususnya antibodi imunoglobulin G (IgG) terhadap GPIIb / IIIa, dianggap memainkan peran penting dalam penghancuran plaletet (Yu, 2012).

b. Antigen pada GPIb/V/IX

Kompleks GPIb-IX-V adalah kompleks reseptor membran yang terbanyak dihasilkan di megakaryocytes dan memiliki peran penting pada permukaan trombosit. Komponen utama penyusun Kompleks GPIb-IX-V terdiri atas protein *leusin-rich repeat*, yaitu ikatan beta (GPIb- β , CD42c) disulfida pada suatu rantai alfa (GPIb- α , CD42b) yang secara nonkovalen membentuk suatu kompleks dengan GPIX (CD42a) dan GPV (CD42d). Kompleks GPIb-IX-V juga memiliki sebanyak 25.000 molekul didalam setiap permukaan trombosit. *GP1BB* menkode GPIb- β yang terletak dalam kromosom 22, *GP1BA* mengkode GPIb- α yang terletak pada kromosom 17, dan *GP9* mengkode GPIX yang terletak dalam kromosom 3 (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013)

Kompleks GPIb-IX-V berfungsi untuk memediasi langkah pertama dalam adhesi trombosit, dengan memfasilitasi pengikatan faktor von Willebrand (VWF) pada sub-endothelium yang rusak dalam kondisi tekanan geser cairan yang tinggi. Meskipun ligan utama untuk reseptor

GPIb-IX-V adalah VWF, ia juga dapat mengikat sejumlah ligan lain dalam memediasi seperti trombin, P-selectin, faktor XI, faktor XI. Ikatan antara GPIb- α dan vWF memediasi penangkapan trombosit ke dinding pembuluh



darah yang terluka. Mutasi GPIb- α , GPIb- β , atau GPIX menyebabkan defisiensi pada kompleks ini dan menyebabkan kelainan perdarahan *Bernard-Soulier Syndrom (BSS)* (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013).

c. Antigen pada GPIa/IIa

Glikoprotein-Ia/IIa adalah reseptor untuk kolagen tipe I dan IV pada trombosit yang mempunyai peran pada proses hemostasis. Ini terdiri dari dua subunit (α 2 dan β 1). Subunit α 2 termasuk domain homolog dengan domain faktor von Willebrand yang mengikat kolagen. Subunit β 1 memiliki empat daerah yang kaya sistein dan struktur yang mirip dengan β -integrin lainnya. Interaksi dengan kolagen mengarah pada stabilisasi trombosit. Ekspresi permukaan kompleks ini menunjukkan variabilitas tinggi, terutama dalam kaitannya dengan polimorfisme gen subunit GPI. Dalam kromosom 5 *ITGA2* mengkode Glikoprotein-Ia dan *ITGB1* yang terdapat didalam kromosom 9 mengkode GPIIa. Molekul yang terdapat didalam GPIa/IIa berkisar 3000-5000 pada tiap permukaan trombosit. Glikoprotein-Ia/IIa juga terdapat pada beberapa tipe sel, seperti pada T-limfosit yang aktif. (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013).

d. Antigen pada GPVI

Glikoprotein VI adalah salah satu glikoprotein transmembran tipe imunoglobulin. Glikoprotein VI adalah reseptor kolagen penting yang terlibat dalam aktivasi dan kolagen akan menginduksi ketika terjadi adhesi pada trombosit. Glikoprotein VI memainkan peran dalam aktivitas

agulan dan pembentukan trombin yang selanjutnya membentuk

Fungsi prokoagulannya dapat menyebabkan trombosis arteri atau



vena. Jalur FCR aktivasi GPVI melibatkan rantai γ (domain transmembran GPVI terkait dengan rantai γ FCR) (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013)

e. Antigen pada GPIV (CD36)

Glycoprotein VI juga dikenal sebagai GPVI adalah reseptor glikoprotein untuk kolagen yang diekspresikan dalam platelet. Pada manusia, glikoprotein VI dikodekan oleh gen GPVI. GPVI pertama kali dikloning pada tahun 2000 oleh beberapa kelompok termasuk Martine Jandrot-Perrus dari INSERM. Glikoprotein IV selain terdapat pada trombosit juga terdapat pada monosit/makrofag dan eritrosit berinti. *CD36* yang terdapat didalan kromosom 7 mengkode Glikoprotein-IV. Glikoprotein-IV berikatan dengan beberapa ligan seperti *Low Density Lipoprotein* (LDL), kolesterol, thrombospodin, kolagen tipe I dan IV, dan eritrosit yang terinfeksi malaria. (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013)

3. Fungsi trombosit

Trombosit mempunyai fungsi utama yaitu sebagai respons hemostatik dengan cara melakukan penyumbatan ketika terjadi cedera vaskular. Pembuluh darah kecil akan mengalami kebocoran darah spontan apabila trombosit tidak ada. Trombosit mempunyai tiga fungsi utama yaitu adhesi (perlekatan), agregasi (penggumpalan), sekresi, dan fusi serta aktivitas prokoagulannya. (Hoffbrand,2016).

a. Adhesi

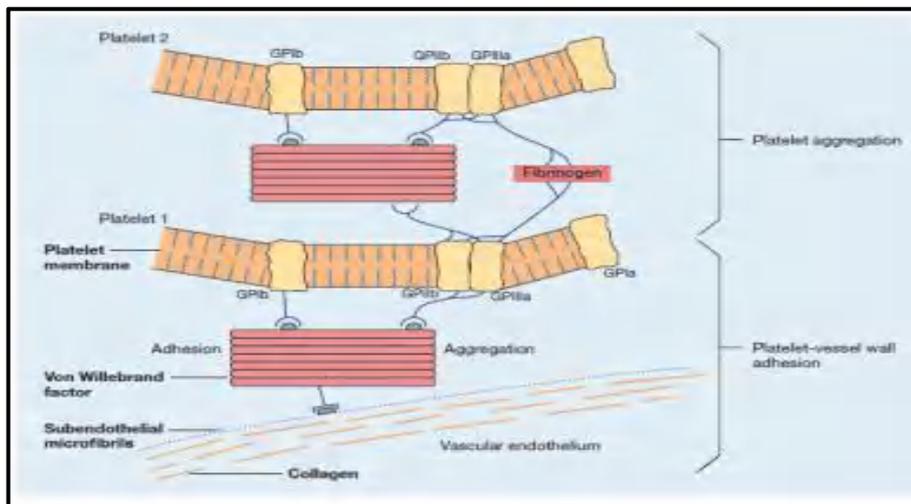
Merupakan proses perlekatan trombosit pada jaringan ikat endotel yang terbuka atau luka sehingga luka akan tertutup. Proses adhesi sangat bergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand's yang disintesis oleh sel endotel dari megakariosit disimpan



dalam badan *Weibel-Palade* pada sel endotel dan dalam granula α yang spesifik untuk trombosit.. *Faktor Von Willebrand* (VWF) mempunyai Berat molekul $0,8-20 \times 10^6$. Faktor ini berfungsi sebagai jembatan antara trombosit dengan jaringan sub endotel. Proses adhesi ini menjadikan mikrofibril subendotel akan mengikat faktor Willebrand's (VWF) yang besar. Faktor Willebrand's memiliki keterkaitan dengan kompleks Ib di membran trombosit. Trombosit selanjutnya akan bergerak disepanjang permukaan pembuluh darah sampai GPIa/IIa (integrin $\alpha_2\beta_1$) mengikat kolagen dan menghentikan translokasi. Selanjutnya melalui glikoprotein IIb/IIIa trombin yang teraktivasi akan mengakibatkan terbentuknya dengan VWF yang menyebabkan terjadinya proses adhesi selanjutnya (Hoffbrand, 2016).

Faktor yang mempengaruhi terjadinya Pelepasan VWF dari sel endotel yaitu bisa disebabkan oleh hormon, stres dan kegiatan olahraga

atau



pemberian infus adrenalin atau desmopresin (*1-deamino-8-D-arginin* presin, DDAVP) yang akan mengakibatkan terjadinya peningkatan VWF yang cukup besar dalam darah (Hoffbrand,2016). Proses



adhesi trombosit dapat dilihat dalam gambar 2.2 dibawah ini :Gambar 2.2
:Adhesi trombosit ke dinding pembuluh darah dan agregasi trombosit.

b. Agregasi Trombosit

Trombosit mempunyai daya kohesi satu dengan lainnya karena pengaruh adanya ADP dan tromboksan A₂. Daya kohesi ini disebut fungsi agregasi trombosit. Adanya pelepasan ADP dan tromboksan A₂ menyebabkan trombosit yang ada beragregasi pada tempat luka pembuluh darah. ADP menyebabkan trombosit membengkak dan mempermudah membran trombosit yang berdekatan saling melekat satu sama lain. (Hoffbrand,2016).

Agregasi yang diinduksi oleh ADP memerlukan kation divalen seperti Ca atau Mg dan fibrinogen yang berfungsi sebagai kofaktor. Mulamula ADP berikatan dengan reseptor dan menginduksi perubahan bentuk trombosit dari cakram menjadi bulat dengan tonjolan pseudopodi. Kemudian reseptor untuk fibrinogen (GP IIb dan GP IIIa) terbuka dan fibrinogen melekat pada reseptor dan menjadi jembatan antar trombosit. (Hoffbrand,2016).

c. Reaksi pelepasan trombosit (sekresi)

Reaksi pelepasan trombosit merupakan berkumpulnya granulosit trombosit di bagian tengah yang selanjutnya akan melepaskan isinya, pada proses ini memerlukan adanya energi. Sepanjang terjadinya proses agregasi, trombosit mengalami perubahan bentuk dari cakram menjadi

Akibat dari perubahan bentuk ini menyebabkan berkumpulnya trombosit dibagian tengah. Zat lain yang dapat menyebabkan terjadinya pelepasan antara lain trombin, kolagen, epinefrin dan tromboxan.



Kolagen atau trombin dapat menyebabkan terjadinya sekresi terhadap granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom, β -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin. Sintesis prostaglandin trombosit diaktifkan oleh kolagen dan trombin. Pelepasan ion kalsium didalam sel disebabkan oleh inositol trifosfat. *Prostasikilin* (PGI_2) yang disintesis oleh sel endotel merupakan zat yang akan menghambat terjadinya Reaksi pelepasan yang bekerja dengan cara meningkatkan kadar cAMP trombosit, slain itu juga berfungsi untuk mencegah deposisi trombosit pada sel endotel. (Hoffbrand,2002).

d. Aktivitas prokoagulan trombosit

Aktivitas prokoagulan trombosit terjadi setelah proses agregasi dan sekresi, teradapat 2 reaksi dalam proses ini yang mana fosfolipid (faktor trombosit 3) sangat berperan dan bergantung pada ion kalsium. Reaksi yang pertama (tenase) melibatkan faktor IXa, VIIIa dan X dalam pembentukan faktor Xa. Reaksi yang kedua (prothrombinase) menghasilkan pembentukan trombin dari interaksi faktor Xa, Va dan prothrombin (II). (Hoffbrand,2016).

e. Faktor pertumbuhan

Proses penyembuhan vaskuler setelah terjadi cedera dipengaruhi oleh *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang ditemukan dalam granula α trombosit, PDGF ini befungsi untuk merangsang sel-sel otot polos pembuluh darah untuk proses penyembuhan. (Hoffbrand,2016).



sis

ocytes (MKs) memiliki arti Mega (besar) karyo (nukleus) cyte (sel), berdasarkan karena sel ini memiliki nukleus yang besar dan

merupakan sel darah poliploid besar dengan diameter berkisar antara 20 hingga 100 μm . Fungsi biologis MKs adalah untuk menghasilkan trombosit, yang memainkan peran penting dalam hemostasis, penyembuhan luka, dan angiogenesis. (Yu, 2012)

Megakaryopoiesis adalah proses dimana HSC (*Hematopoietic Stem Cell / Sel Punca Hematopoietik*) berkembang menjadi megakaryocyte dewasa yang siap untuk memproduksi trombosit. *Megakaryocyte* dewasa memulai sintesis protein trombosit dan menjalani tahap proliferasi 2 N seperti pada sel hematopoietik lainnya. Selain itu, MKs menjalani proses unik yang disebut endomitosis, yang memungkinkan mereka untuk mendukung sejumlah besar mRNA dan protein yang dikemas ke dalam butiran. Poliploid DNA adalah ciri khas megakaryosit. Megakaryosit poliploid mencapai kandungan nuklir 4 N hingga 128 N, dengan sekitar setengah dari megakaryosit pada manusia adalah 16 N. Untuk membentuk proplatelet, diperkirakan bahwa megakaryosit harus setidaknya mengandung 4 N. Diameter 2 N megakaryosit adalah $21 \pm 4 \mu\text{m}$, sedangkan 64 N megakaryosit adalah $56 \pm 8 \mu\text{m}$. (Tozawa, 2014)

Selanjutnya *megakaryocytes* mengalami beberapa perubahan fenotip. HSC secara progresif berdiferensiasi menjadi progenitor multipoten (MPP), diikuti oleh progenitor *megakaryocyte-erythroid* (MEPs), yang dapat matang menjadi eritrosit atau megakaryosit. Sebelum *megakaryocytes* siap untuk menghasilkan trombosit, mereka mengalami beberapa perubahan fenotip, termasuk peningkatan ukuran, poliploidisasi, pembentukan sistem membran demarkasi dan akuisisi untuk mengemas kargo menjadi butiran. Semua perubahan ini diperlukan untuk akhirnya

... 100 miliar trombosit fungsional setiap hari. (Meinders, M).

... yang diperlukan megakaryoblast untuk matang menjadi megakaryosit
... hasil platelet adalah sekitar 6 hari. Meskipun mayoritas megakaryosit



berada di sumsum tulang, beberapa masuk ke sirkulasi melalui sinusoid dan terperangkap di paru-paru; beberapa megakariosit paru menghasilkan trombosit. *Cluster Differentiation* (CD) yang berperan pada megakaryosit lineage, adalah : GP-IIIa (CD61; integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$) diikuti oleh GP-IIb (CD41; integrin αIIb), GP-Ib (CD42), GP-V dan faktor VIII-terkait antigen. Reseptor trombospondin (CD36; GP IIIb) dan *platelet-endothelial cell molecule* (PECAM-1; CD31) juga diekspresikan. (Porwit A, 2011).

G. Trombositopenia

Jumlah kadar trombosit didalam sirkulasi darah dibawah normal yaitu kurang dari 150.000 sel/ μL merupakan definisi dari Trombositopenia atau defisiensi trombosit (Guyton dan Hall, 2007). Berdasarkan derajat Trombositopenia dapat diklasifikasikan sebagai ringan (100.000 - 150.000 / μL), sedang (50.000 - 100.000 / μL), parah (<50.000 / μL) atau sangat parah (<20.000 / μL) (Schmaier, 2012). Trombositopenia juga banyak dijumpai pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa, selain itu juga diperantarai oleh sistem imun (Human Infection Virus, demam berdarah dan malaria). Trombositopenia juga dapat terjadi selama masa kehamilan, pada saat tubuh mengalami kekurangan vitamin B12 dan asam folat, dan sedang menjalani radioterapi dan kemoterapi (Hoffbrand dkk., 2005). Klasifikasi trombositopenia menurut Schmaier (2003) berdasarkan penyebabnya antara lain :

1. Trombositopenia disebabkan oleh penurunan produksi trombosit.

Megakariosit pada sumsum tulang mengalami kegagalan untuk memproduksi trombosit secara adekuat yang disebabkan oleh kelainan



hematopoietik primer atau penyakit yang secara sekunder merusak hematopoiesis.

a. Gangguan sumsum tulang primer

Megakariosit pada sumsum tulang jumlahnya mengalami penurunan dan penampilannya tidak normal, sehingga akan menyebabkan trombositopenia dan pansitopenia dalam darah perifer.

b. Invasi sumsum tulang

Invasi sumsum tulang dapat disebabkan oleh kanker metastasis, mielofibrosis, dan organisme infeksi yang dapat menghancurkan lingkungan mikro setempat yang penting dalam mempertahankan produktivitas sumsum tulang yang normal. Biasanya, pasien dengan proses patologis ini menunjukkan kelainan pada ketiga garis sel dalam darah perifer.

c. Cedera sumsum tulang

Efek dari Toksik, supresif dari obat-obatan bahan kimia, radiasi, dan infeksi akan mempercepat pembelahan sel progenitor dalam sumsum tulang. Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat mengakibatkan trombositopenia, namun pemulihan jumlah trombosit dapat terjadi ketika dihentikannya konsumsi alkohol sejak 2-3 hari setelah penghentian alkohol.

d. Gangguan gizi

Trombositopenia bisa terjadi ketika seseorang mengalami anemia megaloblastik. Anemia megaloblastik dapat mengakibatkan sintesis DNA mengalami kerusakan yang disebabkan karena defisiensi vitamin B12 dan asam folat. Anemia megaloblastik juga menyebabkan megakariosit



menghasilkan trombosit dalam jumlah sedikit, sehingga menyebabkan trombositopenia.

e. Sindrom trombositopenia herediter

Sindrom trombositopenia herediter ditandai dengan produksi megakariosit yang tidak efektif atau terjadi penurunan jumlah megakariosit di sumsum tulang. Beberapa contoh Sindrom trombositopenia herediter antara lain *thrombocytopenia hypomegakaryocytic* merupakan kelainan cacat tulang bawaan yang akan mempengaruhi tulang nonterminal biasanya terjadi pada anak usia dini. Selanjutnya, sindrom wiskott-aldrich terjadi akibat ketidakefektifan produksi trombosit.

2. Trombositopenia yang disebabkan oleh peningkatan kerusakan: trombositopenia yang dimediasi imun

a. Trombositopenia imun primer (ITP) mengakibatkan autoantibodi (antibodi terhadap diri sendiri) yang selanjutnya akan diarahkan dan terikat pada antigen trombosit, seperti GP trombosit dan glikolipid. Trombositopenia imun primer (ITP) dibedakan dalam dua jenis berdasarkan lamanya penyakit, yaitu :

1) Trombositopenia imun primer akut yang terjadi dalam waktu kurang dari 6 bulan. Penyakit ini paling sering terlihat pada anak-anak yang disertai dengan suatu penyakit yang disebabkan oleh virus. Gejala klinis yang dapat terjadi yaitu trombositopenia bahkan sampai terjadi

pendarahan yang parah, akan tetapi kelainan ini dapat sembuh dengan sendirinya.



2) Trombositopenia imun primer kronis terjadi lebih dari 6 bulan, biasanya terlihat pada orang dewasa dengan rentang usia 20 sampai 40 tahun dan kebanyakan terjadi pada wanita. Gejala klinis yang terjadi yaitu pendarahan dengan derajat yang bervariasi dan tidak mengalami splenomegali.

b. Trombositopenia alloimun.

Hasil pemeriksaan serum pasien pada trombositopenia alloimun, mengandung antibodi terhadap antigen yang tidak ada pada platelet pasien itu sendiri. Berikut ini terdapat beberapa jenis trombositopenia alloimun yaitu

1) Post transfusion purpura jarang terjadi tetapi merupakan komplikasi serius dari transfusi komponen darah di mana trombositopenia parah terjadi 5 - 10 hari setelah kejadian transfusi. Serum pasien mengandung alloantibody spesifik dengan titer tinggi (antibodi terhadap antigen yang tidak ada pada platelet pasien sendiri). Post-transfusi purpura (PTP) adalah reaksi transfusi yang jarang dan tertunda yang biasanya terjadi pada wanita multipara. Ini terjadi setelah transfusi produk yang mengandung trombosit (sel darah merah atau trombosit) menyebabkan trombositopenia akut. Hal ini disebabkan oleh alloimunisasi terhadap antigen trombosit, antigen trombosit manusia-1a (HPA-1a) menjadi antibodi yang paling sering terlibat.

2) Trombositopenia isoimun neonatal adalah kelainan jumlah trombosit < 150.000 sel/ μ l. Trombositopenia ini banyak terjadi pada 1 dari 200 bayi baru lahir.



c. Trombositopenia imun yang diinduksi obat

Obat-obatan juga dapat menyebabkan kehancuran platelet yang dimediasi oleh sistem imun.

3. Trombositopenia yang tidak dimediasi oleh sistem imun

a. *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) menyebabkan terjadinya peningkatan kebutuhan trombosit didalam tubuh yang melebihi kapasitas megakaryosit dalam menghasilkan trombosit

b. *Thrombotic Thrombocytopenia Purpura* (TTP) and *Hemolytic Uremic Syndrome* (HUS) merupakan kelainan darah yang menyebabkan pembentukan gumpalan darah di pembuluh darah kecil di seluruh tubuh. Jumlah trombosit yang dihasilkan rendah, sel darah merah yang rendah, dan seringkali gangguan fungsi ginjal, jantung, dan otak. Gejala yang muncul antara lain memar, demam, lemas, sesak napas, kebingungan, sakit kepala, perubahan status mental, dan anemia hemolitik mikroangiopatik.

4. Trombositopenia yang disebabkan oleh sekuestrasi

Trombositopenia ini disertai dengan pembesaran limpa yang mengakibatkan terjadinya pengumpulan darah dalam limpa. Kelangsungan hidup trombosit dalam limpa diperpendek oleh waktu pemaparan yang lebih lama untuk sel fagositik lien dan kemungkinan terjadi hipersplenisme sekunder.

H. Trombositopenia kausa autoimun

Trombositopenia autoimun menurut Aboud (2016) berdasarkan temuan klinis, diklasifikasikan menjadi bentuk primer dan sekunder. Berikut akan dibahas mengenai trombositopenia autoimun primer dan sekunder



1. Trombositopenia imun primer adalah kelainan pada jumlah trombosit dimana jumlah kadar trombosit dibawah nilai normal yaitu $< 100.000 \text{ sel}/\mu\text{l}$ tanpa disertai penyebab sekunder lainnya. (Makis,2017). Awal mulanya ITP merupakan singkatan dari *idiopathic thrombocytopenic purpura* karena belum diketahui penyebabnya. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, ternyata penyebabnya adalah kelainan imun sehingga singkatan ITP berubah menjadi *immune thrombocytopenic purpura* atau *immune thrombocytopenia*. Penyakit ini dapat terjadi akibat dari peningkatan destruksi trombosit oleh mekanisme imun humoral atau seluler serta produksi trombosit yang tidak tepat di sumsum tulang (Sari, 2018).

Kasus ini dapat terjadi pada anak-anak dengan rentang usia antara 2 - 7 tahun yang disertai dengan infeksi virus di saluran pernapasan atau gastrointestinal. Pada orang dewasa ITP disertai dengan terjadinya perdarahan di kulit dan selaput lendir, petekie, purpura, memar, epistaksis, perdarahan gingiva, dan menoragia (Makis, 2017).

Trombositopenia imun primer (ITP) menurut Sari (2018) diklasifikasi yaitu ITP akut dan kronik. ITP akut bila terjadi dalam 6 bulan setelah gejala awal. Gejala klinisnya bisa terjadi secara cepat atau bertahap. Delapan puluh persen (80%) anak-anak yang hadir dengan ITP akut bisa sembuh sendiri atau tanpa pengobatan (secara spontan) dalam waktu 12 bulan dan seringkali lebih cepat. ITP kronik bila trombositopenia terjadi persisten, lebih dari 6 bulan sejak awal gejala. Kejadian PTI kronik mengenai anak yang lebih besar dan terutama anak laki-laki.

Trombositopenia kausa autoimun dapat menyerang anak atau orang tanpa disertai dengan gejala (asimtomatik) atau gejalanya akan



muncul disertai dengan jumlah trombosit sangat rendah. Menurut NORD (2015) gejala-gejala ITP tersebut dapat antara lain ruam yang terdiri dari titik-titik merah kecil (*petechiae*) yang mewakili perdarahan kecil yang disebabkan oleh pembuluh darah yang pecah atau kebocoran di dinding kapiler, kulit mudah memar, terjadi perdarahan pada gusi, mimisan dalam waktu yang cukup lama, ketika menstruasi darah yang keluar berlebihan dan berlangsung lama, selanjutnya urin atau feses juga bercampur darah.

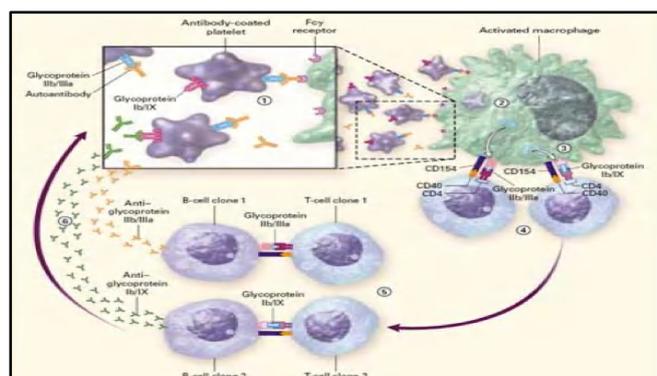
Penyakit ITP merupakan kelainan akibat disregulasi imun dengan hasil akhir adanya hilangnya toleransi sistem imun terhadap antigen diri yang berada di permukaan trombosit dan megakariosit. Sel T teraktivasi akibat pengenalan antigen spesifik trombosit pada APC (*Antigen Presenting Cell*) yang kemudian menginduksi ekspansi antigen-spesifik pada sel B. Kemudian sel B menghasilkan autoantibodi yang spesifik terhadap glikoprotein yang diekspresikan pada trombosit dan megakariosit. Trombosit yang bersirkulasi diikat oleh autoantibodi trombosit kemudian terjadi pelekatan pada reseptor FC makrofag limpa yang mengakibatkan penghancuran trombosit. Selain itu, terbentuk juga autoantibodi anti megakariosit yang mengurangi kemampuan megakariosit untuk menghasilkan trombosit. Terjadi produksi *autoantibody* yang meningkatkan penghancuran trombosit oleh makrofag limpa dan menurunnya produksi trombosit akibat antibodi anti-megakariosit (Sari 2018).

Studi baru-baru ini telah menemukan bahwa defisiensi imunitas seluler memainkan peran penting dalam patogenesis ITP, termasuk aktivasi sel-B,

terkait sel-T dan cacat fungsional sel yang mempresentasikan secara signifikan, telah diketahui dengan baik bahwa respons yang dimediasi sel-T berkorelasi kuat dengan pengembangan dan



kemajuan dalam ITP. Gambar 2.3 memberikan penjelasan tentang faktor pemicu untuk produksi autoantibodi, yang sampai saat ini masih belum diketahui. Pada tahap awal, glikoprotein IIb / IIIa diakui oleh autoantibodi, sementara antibodi yang mengenali glikoprotein Ib / IX belum terbentuk pada tahap ini. Trombosit yang dilapisi autoantibodi akan berikatan dengan sel penyajian antigen (APC), yaitu makrofag, melalui reseptor Fc, dan kemudian diinternalisasi dan terdegradasi. Proses APC tidak hanya glikoprotein IIb / IIIa, tetapi juga glikoprotein lainnya. APC yang diaktifkan mengekspresikan peptida baru pada permukaannya, dibantu oleh costimulasi (ditunjukkan oleh interaksi antara CD154 dan CD40). Peptida baru kemudian disajikan pada sel T, dimana sel T yang teraktivasi ini menghasilkan sitokin dan mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap glikoprotein trombosit spesifik (Alfina, 2011)



Gambar 2.3 Patomekanisme ITP (Alfina, 2011)

2. Trombositopenia imun sekunder

Trombositopenia imun sekunder yang disebabkan karena adanya penyakit primer atau penyakit predisposisi bawaan atau didapat seperti infeksi kronis, termasuk *Helicobacter pylori* dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV),

penyakit autoimun seperti lupus erythematosus sistemik atau *Rheumatoid* dalam kasus infeksi, mungkin antigen virus dikenali mirip dengan



antigen trombosit, suatu proses yang disebut mimikri molekuler, yang kemudian menimbulkan autoantibodi anti-platelet reaktif (Zufferey, 2017)

Proses terjadinya trombositopenia imun sekunder, dapat dijelaskan sebagaimana proses autoimun lainnya. Antigen tubuh sendiri dalam hal ini HPA bereaksi dengan sistem kekebalan didalam tubuh. Sistem autoimunitas didalam tubuh juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain kerentanan genetik dan lingkungan, seperti infeksi dan cedera jaringan lokal. Gen suseptibilitas dapat mengganggu mekanisme toleransi diri, dan infeksi atau nekrosis dalam jaringan meningkatkan masuknya limfosit autoreaktif dan aktivasi sel-sel ini, yang mengakibatkan cedera jaringan. Infeksi dan cedera jaringan juga dapat mengubah APC ke sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan kegagalan toleransi diri dan aktivasi limfosit self-reactive. Faktor-faktor lain seperti perubahan mikrobiome inang dan perubahan epigenetik pada sel imun dapat memainkan peran penting dalam patogenesis (Abbas A.K, 2015).

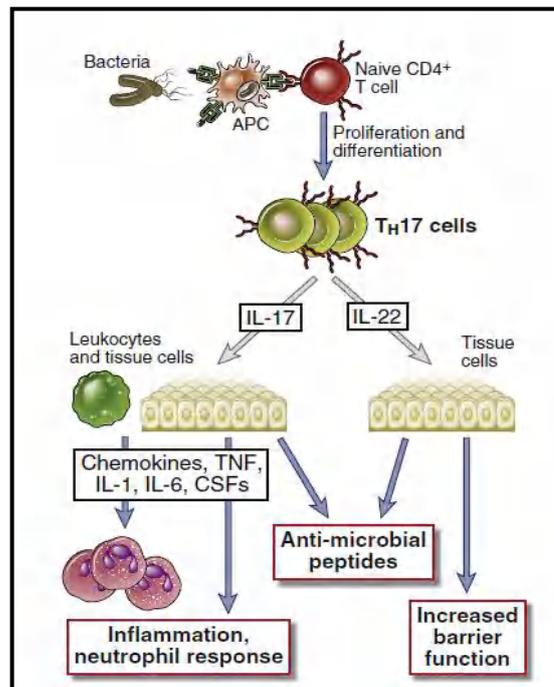
Berikut ini akan diuraikan Mekanisme autoimun, *costimulator-deficient resting tissue* APC akan mempresentasikan suatu self antigen yang akan dilakukan perlawanan oleh sel T *self-ractive* matur. Pengaktivasian APC dapat dilakukan oleh Mikroba-mikroba yang berfungsi untuk mengekspresikan costimulator. Apabila APC mempresentasikan Antigen diri, sel T *self-reactive* diaktifasi sebaliknya yang menyebabkan toleransi. Antigen diri dapat bereaksi silang dengan antigen mikroba yang dapat disebut juga dengan *mimikri molekuler*. Selanjutnya mikroba akan mengaktivasi sel T spesifik *self-antigen* diri dan kemudian akan terjadi respon imun. (Abbas A.K,



I. Interleukin 17

Interleukin 17 merupakan sitokin utama yang diproduksi oleh sel Th17. Subset sel T ini ditemukan dalam penelitian – penelitian penyakit inflamasi, beberapa tahun setelah dikenal subset Th1 dan Th2, dan perannya dalam pertahanan inang. Fungsi sel Th17 adalah untuk stimulasi pengerahan netrofil dan monosit sehingga mencetuskan inflamasi yang menyertai respon imun adaptif seluler. IL-17 yang disekresikan oleh sel Th17 menstimulasi produksi kemokin dari sel lainnya dan kemokin ini menyebabkan pengerahan leukosit (Abbas, 2016).

IL-17
proinflamasi
merekut neutrofil
menginduksi
termasuk IL-1,
interferon- γ
demikian
inflamasi yang
ekspresi reseptor
terlihat pada



adalah sitokin yang kuat yang mampu dan monosit dan aktivasi berbagai sitokin, IL-6, IL-8, dan ($\text{IFN}\gamma$) dan dengan berakhir dalam reaksi dimediasi imun melalui IL-17 seperti yang gambar 2.4 dibawah ini.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme genetik IL-17 terbukti terkait dengan berbagai penyakit autoimun seperti penyakit radang usus, asma, dan ITP (Botros, 2018).

Gambar 2.4. Fungsi Interleukin 17 (Abbas A.K, et al, Immunologic Tolerance and Autoimmunity, Cellular and Molecular Immunology, 2015)



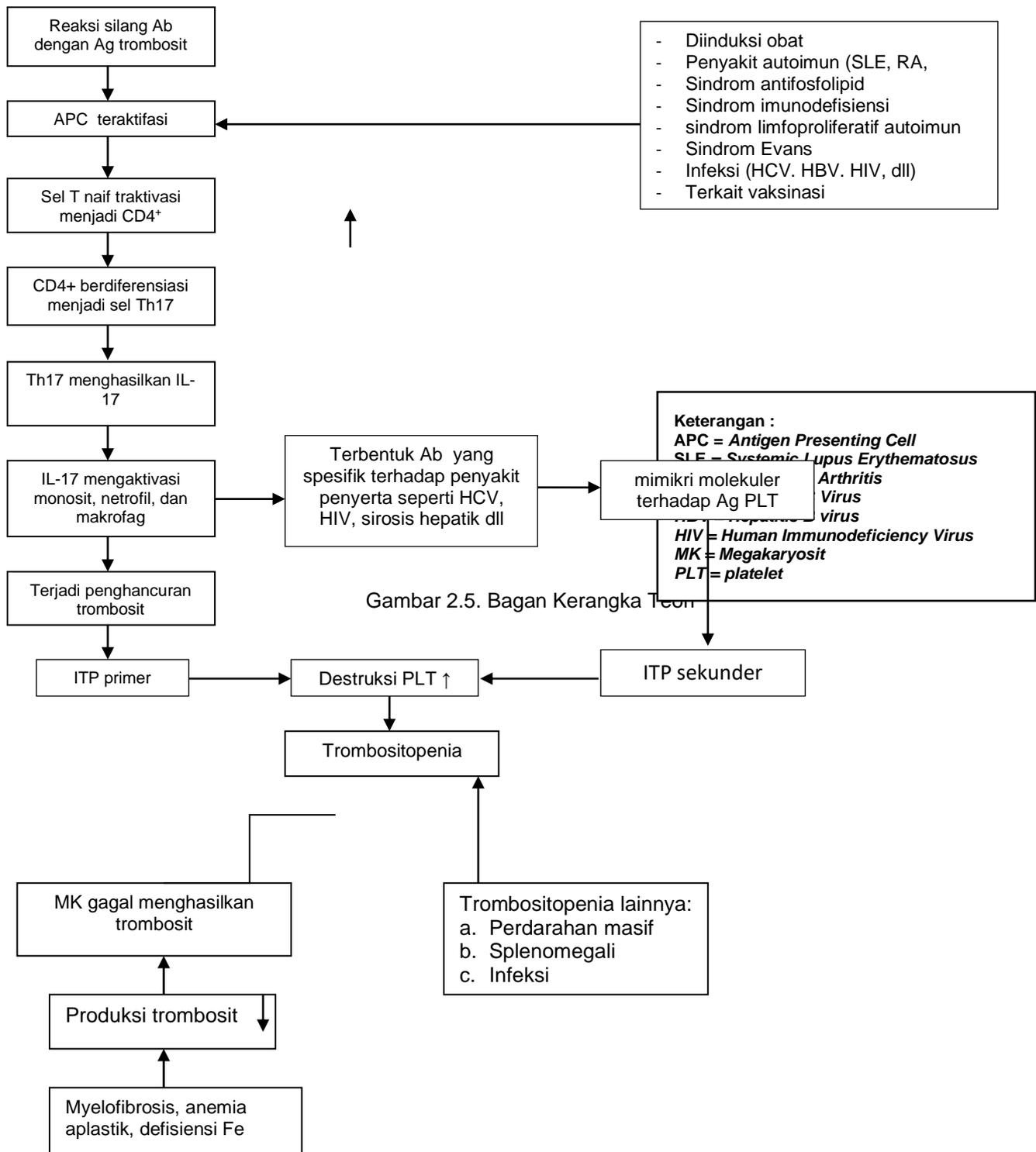
itu menunjukkan bahwa Th17, yang ditandai untuk produksi IL-17, pada pasien ITP. IL-17 termasuk dalam keluarga sitokin IL-17, yang

mengandung 6 sitokin pro-inflamasi IL yang berbeda, dari IL-17A hingga IL-17F. IL-17A sering direpresentasikan sebagai IL-17. Tingkat kesamaan yang tinggi antara IL-17A dan IL-17F adalah signifikan, dan mereka juga memiliki fungsi biologis yang sama. Peningkatan ekspresi IL-17 telah diamati pada berbagai penyakit autoimun, seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA) dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Bukti ini menunjukkan bahwa IL-17 dapat dikaitkan dengan penyakit autoimun (Ye, 2015).

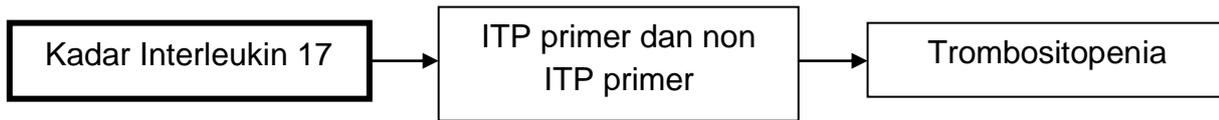
Sel T mengalami reaksi terhadap trombosit, reaksi inilah yang memulai penyelidikan pada kasus ITP yang disebabkan adanya gangguan terhadap sel T. Sel CD4⁺ dapat mengatur respons inang melalui pelepasan profil sitokin yang berbeda. Sel CD4⁺ autoreaktif terhadap antigen platelet GPIIb-IIIa, selanjutnya diidentifikasi dan didemonstrasikan untuk membantu sel B menghasilkan autoantibodi. Sel CD4⁺ kemudian diakui sebagai bagian penting dalam proses patogen ITP. Penurunan jumlah dan fungsi sel Treg telah ditunjukkan pada pasien ITP. Sementara sel Treg memainkan peran mendasar dalam toleransi imun untuk mencegah penyakit autoimun, sel Th17 memainkan peran yang berlawanan. Mereka mengeluarkan IL-17 dan sitokin proinflamasi lainnya, yang mengarah penghasil sitokin inflamasi dan cedera jaringan. Sel Th17 diduga terlibat dalam penyakit inflamasi dan autoimun. Beberapa peneliti berpendapat bahwa jumlah sel Th17 tidak berbeda antara pasien ITP dan kontrol normal. Namun, kelompok lain melaporkan bahwa sel Th17 berpengaruh pada pasien ITP. Sejauh ini, peran sel Th17 dalam ITP masih dalam perdebatan (Ji, 2012).



J. Kerangka Teori



K. Kerangka Konsep



Gambar 2.6. Bagan kerangka konsep

Keterangan :

 : variabel independen

 : variabel dependen

L. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar interleukin 17 pada penderita trombositopenia ITP primer dan non ITP primer.

