

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-4 PADA PENDERITA
TROMBOSITOPENIA**

ANALYSIS OF INTERLEUKIN-4 IN THROMBOCYTOPENIA

SITTI NURFAIZAH



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020



Analisis Kadar Interleukin 4 pada Penderita Trombositopenia

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

SITTI NURFAIZAH

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Sitti Nurfaizah
Nomor Mahasiswa : P062172007
Program Studi : Ilmu Biomedik/Konsentrasi Kimia 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, Januari 2020

Yang menyatakan



Sitti Nurfaizah



TESIS

Analisis Kadar Interleukin 4 pada Penderita Trombositopenia

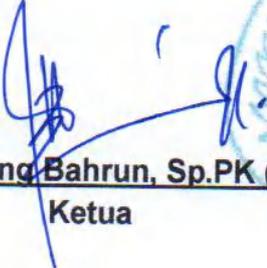
Disusun dan diajukan oleh

SITTI NURFAIZAH

Nomor Pokok P062172007

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



ABSTRAK

SITTI NURFAIZAH. *Analisis Kadar Interleukin-4 pada Penderita Trombositopenia* (dibimbing oleh Uteng Bahrun dan Mansyur Arief).

Penelitian ini bertujuan (1) menganalisis kadar IL-4 pada penderita trombositopenia, (2) membandingkan kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer, dan (3) melihat korelasi antara jumlah trombosit dengan kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non-ITP primer

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium HUM-RC Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah penderita dengan diagnosis ITP primer dan trombositopenia non-ITP primer di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo. Pengambilan sampel dilakukan secara purposif sampling. Data dianalisis dengan menggunakan SPSS uji Mann-Whitney dan Uji Spearman's rho.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-4 serum penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer, dimana nilai median kadar IL-4 pada kelompok subjek ITP primer adalah 19,5 ng/L, sedangkan median pada kelompok subjek trombositopenia non ITP primer adalah 29,5 ng/L, dan didapatkan nilai $p=0,003 < \alpha=0,05$ yang menunjukkan perbedaan yang bermakna. Tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah trombosit dan kadar IL-4 pada penderita ITP primer ($p=0,264 > \alpha=0,05$) dan trombositopenia non-ITP ($p=0,768 > \alpha=0,05$).



ABSTRACT

SITTI NURFAIZAH. *An Analysis of Interleukin-4 Levels in Thrombocytopenic Patients* (supervised by **Uleng Bahrun and Mansyur Arief**).

This study aims to (1) Analyze IL-4 levels in patients with thrombocytopenia (2) compare IL-4 levels in patients with primary ITP and non-ITP primary thrombocytopenia, (3) see the correlation between thrombocyte amount with IL-4 levels in patients with primary ITP and non-ITP primary thrombocytopenia.

This study was carried out in the HUM-RC laboratory at Hasanuddin University Hospital. The method used in this study is an observational study with a cross sectional approach. The samples of this research were patients with a diagnosis of primary ITP and thrombocytopenia, non-primary ITP at the General Hospital Dr. Wahidin Sudirohusodo. Samples were collected by purposive sampling. Data were analyzed using SPSS Mann-Whitney test and Spearman's rho test.

The results of this research indicate that there were differences in serum IL-4 levels in patients with primary ITP and thrombocytopenia non-ITP primers, where the median value of IL-4 levels in the primary ITP subject group was 19.5 ng/L, while the median in the primary thrombocytopenia non ITP subject group was 29.5 ng/L and $p=0.003 < \alpha=0.05$ show a significant difference. And there is no significant relationship between the amount of thrombocyte and IL-4 levels in patients with primary ITP ($p=0.264 > \alpha=0.05$) and non-ITP thrombocytopenia ($p=0.768 > \alpha=0.05$).



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya yang tak henti-hentinya dilimpahkan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini, teriring salam dan salawat dikirim selalu kepada junjungan nabi besar Muhammad SAW dan para sahabat-Nya.

Adapun tujuan penulisan tesis ini guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan penulisan tugas akhir. Dalam penyusunan tugas akhir ini penulis banyak mengalami hambatan, namun berkat bantuan, bimbingan, dukungan dan kerja sama yang ikhlas dari berbagai pihak, akhirnya tugas akhir ini dapat terselesaikan.

Proses penyusunan tesis ini, tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. dr. Ulung Bahrin, Sp.PK., PhD sebagai ketua komisi penasehat dan Prof. dr. Mansyur Arief, Sp.PK., PhD sebagai anggota komisi penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, sampai dengan penulisan tesis.
2. Dr.dr.Tenri Esa.,M.Si.,SpPK, Dr.dr Alfian Zainuddin.,MKM, dr Rahmawati Minhajat.,PhD.,Sp.PD.,KHOM sebagai penguji yang telah memberi masukan dalam penelitian ini.

...yati A. Muhiddin.,SpPK yang sangat membantu dalam pengumpulan
...am penelitian ini



4. Terima kasih juga untuk kerjasama Lidwina Septie Ch sebagai tim dalam penelitian ini.
5. Rekan-rekan mahasiswa dan Staf Laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian, serta arahan dan dukungannya.
6. Teristimewa kepada Ayahanda Drs. H. Muh. Mangi, M.Si., dan Ibunda Hj. Rosi, juga kakek dan nenek yang telah membesarkan dan tidak kenal lelah dalam merawat putri semata wayangnya hingga saat ini serta tidak pernah putus mendoakan, memberi motivasi, dukungan, membiayai dan pengorbanan lainnya yang luar biasa.
7. Terima Kasih kepada sahabatku Sulfiana Sudding (Sulfianaruto), untuk dukungan selama masa studi
8. Kepada the gengs, Mulqiah Saifuddin, Sri Wahyuni, Cut Indri Putri, Vivi Eka Dayanti, Nurul Sagita, Nurfadhilla Akram, Nurul Izzah. Serta sahabat SMP hingga SMA, Mba Idot, Mba Indah, Mba Suci, Mba Umma, Mba Ana, Mba Rati, Saleha Mbul, Miswan, Mas Bro Fandi, yang membantu dalam memberi dukungan, semangat, motivasi, nasehat dikala muncul keinginan untuk menyerah.

Kepada Rekan, sahabat, saudara, dan berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, penulis ucapkan banyak terimakasih atas setiap bantuan dan doa yang diberikan, semoga Allah SWT berkenan membalas kebaikan kalian.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna dan tidak menutup kemungkinan menemukan kekurangan dan kekeliruan dalam penyusunan skripsi ini.



Akhir kata semoga tesis ini memberikan manfaat bagi pembaca dan dapat dikembangkan.

Makassar, Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Trombosit	7
B. Trombositopenia	18
C. Trombositopenia Kausa Autoimun	24
D. Interleukin 4	39
E. Kerangka Teori	42
F. Kerangka Konsep	43
G. Hipotesis	43

BAB III METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian	44
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	44
C. Subjek Penelitian	44
D. Defenisi Operasional	46
E. Alat dan Bahan	48
F. Prosedur Pemeriksaan	48
G. Alur Penelitian	51
H. Analisis Penelitian	51

BAB IV HASIL DANN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	52
B. Pembahasan Penelitian	55

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN	60
B. SARAN	60
C. DAFTAR PUSTAKA	61



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi trombositopenia	23
Tabel 4.1 Karakteristik subjek penelitian	52
Tabel 4.2 Karakteristik jumlah trombosit dan kadar IL4	53
Tabel 4.3 Perbandingan kadar IL-4	54
Tabel 4.4 Uji korelasi kadar trombosit dan kadar IL-4	54



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Proses megakariopoiesis	7
Gambar 2.2 Struktur ultra platelet	9
Gambar 2.3 Adhesi dan agregasi trombosit	14
Gambar 2.4 Patofisiologi terjadinya ITP	29
Gambar 2.5 Mekanisme patogenik sel pada ITP	34
Gambar 2.6 Mekanisme perkembangan autoimun	39
Gambar 2.7 Fungsi sel Th2	41
Gambar 2.8 Kerangka teori	42
Gambar 2.9 Kerangka konsep	43
Gambar 3.1 Alur Penelitian	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik

Lampiran 2. Dokumentasi penelitian

Lampiran 3. Data penelitian

Lampiran 4. Hasil uji statistik



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
μ l	Mikro liter
μ m	Mikro meter
ADP	<i>Adenosin Difosfat</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ATP	<i>Adenosin Trifosfat</i>
DC	<i>Dendritic Cell</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
GP	Glikoprotein
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPA	<i>Human Platelet Antigen</i>
HSC	<i>Hematopoietic Stem Cell</i>
IL	Interleukin
ITP	<i>Immune Trombocytopenia Purpura</i>
MEPs	<i>Megakaryocyte Erythroid Progenitor</i>
MPP	<i>Multi Potent Progenitor</i>
ng/L	Nanogram/Liter
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
TPO	<i>Thrombopoietin</i>
VWF	<i>Von Willebrand Factor</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Trombositopenia adalah suatu keadaan dimana jumlah trombosit dalam tubuh menurun atau berkurang dari jumlah normalnya yaitu $<150.000 - 450.000 /\mu\text{L}$ darah. Penyebab trombositopenia diklasifikasikan yaitu produksi trombosit menurun karena kerusakan sumsum tulang, myelofibrosis, sindrom myelodysplastic, cacat genetik. Dan destruksi trombosit meningkat yang disebabkan. *Immune Thrombocytopenia Purpura* (ITP) primer, ITP sekunder, trombositopenia dimediasi imun non ITP. Serta penyebab lainnya seperti pendarahan, sepsis, dan splenomegali. (Matzdorff et al., 2018)

Trombositopenia kausa autoimun berdasarkan patomekanismenya terdiri dari *Immune Thrombocytopenia* (ITP) Primer merupakan salah satu penyakit autoimun yang ditandai dengan jumlah trombosit kurang dari $100.000/\mu\text{L}$ karena adanya autoantibodi terhadap antigen trombosit (Sari T 2018), dan ITP sekunder yang disebabkan oleh penyakit primer, penyakit primer yang sering berhubungan dengan ITP sekunder antara lain penyakit infeksi (*Helicobacter pylori*, *Human Immunodeficiency Virus/HIV*, *Hepatitis C Virus/HCV*, serta penyakit infeksi lainnya), penyakit autoimun (*Systemic Lupus Erythematosus/SLE*, *Rheumatoid Arthritis/RA*, *thyroid disease*, *Antiphospholipid Antibody Syndrome/APS*, *Evans syndrome/ ES*) (Zufferey, et al 2017), penyakit limfoproliferatif (*chronic lymphocytic leukemia/CLL*, *granular lymphocytic leukemia/LGL*) (Douglas, et al 2009) dan obat-obat tertentu



52% pria dan wanita 48%. Sekitar 40% dari semua pasien yang didiagnosis ITP adalah anak-anak di bawah 10 tahun, paling sering ditemukan pada usia 2 hingga 4 tahun (NORD, 2015).

Peneliti asal perancis 2014 melaporkan insiden ITP secara keseluruhan 2,92 / 100 000 orang/tahun. Lebih tinggi pada wanita (3,03 /100.000 orang/tahun) dibandingkan pada pria (2,77/100.000 orang/tahun). Insiden ITP sekunder sebanyak 5,9% mengalami gangguan limfoid ganas, pada SLE 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%). 47 pasien dewasa (1,63%) dan 9 anak-anak (1,1%) menderita sindrom evans (Moulis, 2014) (Moulis et al., 2014).

Sitokin adalah molekul yang bertanggung jawab untuk mengendalikan komunikasi intraseluler dan mengarahkan reaksi imunologis (Abbas Ak, 2016). Keseimbangan sitokin mengatur sistem kekebalan dalam kondisi normal dan terganggu pada banyak penyakit autoimun. Beberapa penelitian mendukung peran sitokin serum dalam patogenesis ITP, dan memberikan bukti yang menunjukkan bahwa limfosit T-helper terpolarisasi menjadi respon imun Th1 dan Th2 menyebabkan diferensiasi sel B dengan produksi antibodi autoreaktif dalam ITP (Culic, *et al* 2013). Diferensiasi Sel T-helper naif menjadi sel Th2 dirangsang oleh IL-4, yang mungkin diproduksi oleh sel mast, sel jaringan lainnya, dan sel T sendiri. Sel Th2 sendiri juga memproduksi lebih banyak IL-4 yang merangsang sel B meningkatkan produksi antibodi (Abbas Ak, 2016).

penelitian menunjukkan bahwa IL-4 berkontribusi terhadap yang dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar IL-4 serum dan



terdapatnya polimorfisme gen IL-4 pada penderita ITP dibandingkan dengan kontrol sehat.

Penelitian pada tahun 2013 oleh Srdana culic,dkk menjelaskan bahwa kadar IL-4 serum pasien ITP lebih tinggi dari pada kontrol sehat.

Penelitian lainnya oleh Manal Mohamed M dan Samah Mohamed AE, 2014 , meneliti polimorfisme gen IL4 dan IL10 pada 70 pasien ITP dan 50 kontrol sehat. Didapatkan hasil Alel IL4 RP2 dan IL10 A terdeteksi lebih sering di antara pasien ITP dibandingkan dengan kontrol. Gabungan polimorfisme gen IL4 dan IL10 dikaitkan dengan risiko ITP yang lebih besar (Makhlouf M, 2014).

Peneliti asal Cina pada tahun 2014 mengukur konsentrasi sitokin plasma yang terkait dengan Th1 (IFN- γ , IL-2), sitokin yang terkait dengan Th2 (IL-4, IL-10), sitokin yang terkait dengan Th17 (IL-17) dan sitokin yang terkait dengan Treg (TGF- β 1) pada 52 pasien ITP dewasa dan 30 kontrol sehat, diukur dengan metode uji ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Hasil menunjukkan konsentrasi sitokin Th2 (IL-4 dan IL-10) secara signifikan lebih tinggi pada pasien ITP dibandingkan dengan kontrol (Liangliang MA, 2014).

Penelitian terbaru oleh Noriyuki Takahashi, *et al.*, 2017 melakukan penelitian yaitu mengevaluasi dampak dari polimorfisme fungsional reseptor sitokin Th1 / Th2 (non-AA IFN- γ +874 dan non-QQ IL-4R α 576) pada 126 pasien *chronic Immune Thrombocytopenia* (cITP) dan 202 kontrol yang sehat. Diperoleh hasil bahwa pasien ITP memiliki frekuensi yang lebih tinggi genotipe IL-4R α 576 non-QQ, IFN- γ +874 non-AA, IFN- γ R -611 non-AA dibandingkan dengan subyek sehat (Takahashi N, et



kan uraian latar belakang, IL-4 berkontribusi terhadap patogenesis ITP. Hal ini dapat dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar IL-4 serum dan terdapatnya

polimorfisme gen IL-4 pada penderita ITP. Pada penelitian ini peneliti menganalisis kadar IL-4 pada serum penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menganalisis kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer

2. Tujuan khusus

- a. Membandingkan kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer
- b. Melihat korelasi antara jumlah trombosit dan kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi baru tentang karakteristik kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer

2. Manfaat Aplikatif

Memberikan masukan kepada klinisi sebagai tes konfirmasi trombositopenia



BAB II

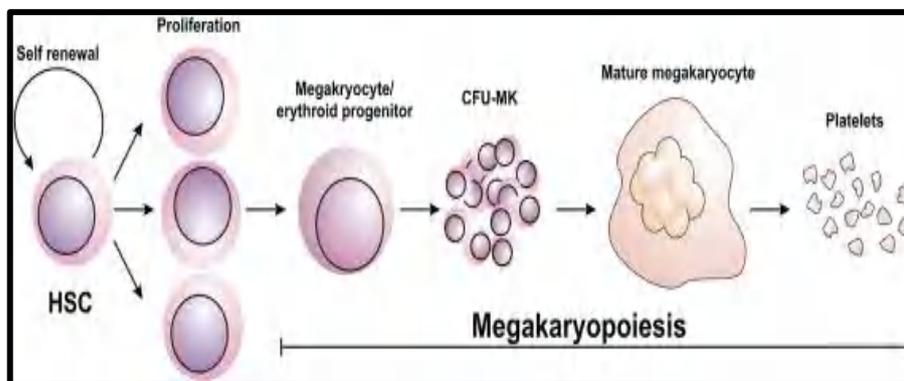
TINJAUAN PUSTAKA

E. Trombosit

Trombosit disebut keping darah atau platelet. Trombosit merupakan sel darah tidak memiliki inti (nukleus) yang berfungsi untuk pembekuan darah saat terjadi cedera pada pembuluh darah, serta mencegah kehilangan darah yang berlebihan (Fawcett, 2002).

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma pada megakariosit yaitu sel besar yang bernukleus banyak. Sekitar 20-30% trombosit mengalami sekuestrasi di limpa setelah keluar dari sumsum tulang (Kosasih, 2008). Trombosit matang berbentuk cakram bikonveks berukuran 2-4 μm dengan volume antara 7- 8 fl. (Kiswari, 2014). Nilai rujukan trombosit dalam keadaan normal sekitar 150.000-300.000 /ml darah dan masa hidup sekitar 1 sampai 2 minggu (Kee, 2008).

a. Megakariopoiesis



Gambar 2.1 Proses megakariopoiesis (Guyton dan Hall, 2008).

Pembentukan trombosit disebut megakariopoiesis dihasilkan di sumsum

tulang. Megakaryopoiesis adalah proses dimana HSC (*Hematopoietic Stem*

Punca Hematopoietik) berkembang menjadi megakariosit, trombosit

dari fragmentasi sitoplasma megakariosit (Gambar 2.1).



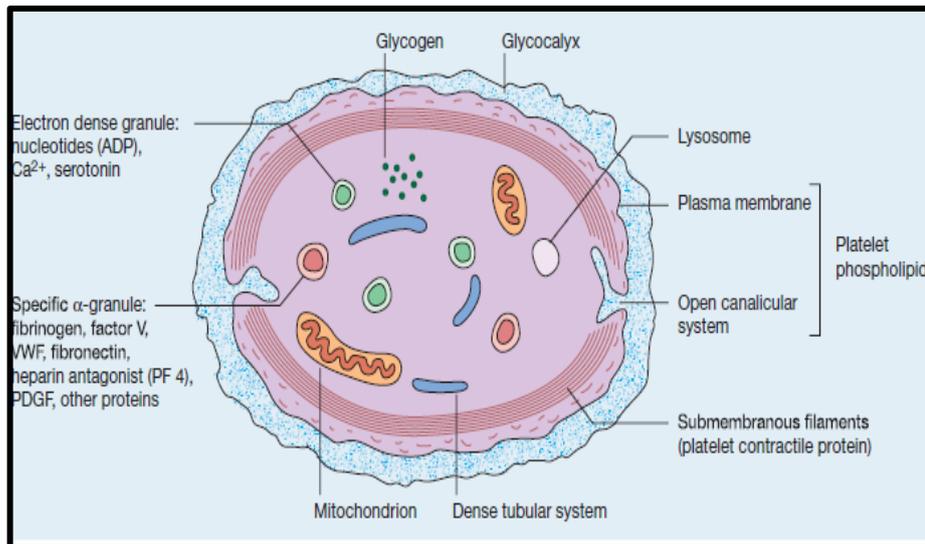
Hematopoietic Stem Cell secara progresif berdiferensiasi menjadi *Multipotent Progenitor* (MPP), selanjutnya berdiferensiasi menjadi *megakaryocyte Rrythroid Progenitor* (MEPs), yang dapat matang menjadi eritrosit dan megakariosit.

Megakariosit mengalami pematangan melalui replikasi sinkron endomitotik, saat proses replikasi akan bertambah volume sitoplasma setiap kali jumlah lobus nukleus bertambah menjadi 2 kali lipat. Proses replikasi pada tahap nukleus berjumlah 8, pertumbuhan sel tersebut akan berhenti, sitoplasma akan membentuk granular dan trombosit dibebaskan. Setiap megakariosit menghasilkan sekitar 1.000-5.000 trombosit. Interval waktu dari diferensiasi HSC manusia menjadi produksi trombosit sekitar 10 hari (Hoffbrand, 2016).

Thrombopoietin (TPO) merupakan hormon diproduksi secara konstitutif di hati dan organ lain, bersirkulasi dalam aliran darah dan dikirim ke sumsum tulang, di mana ia menstimulasi perkembangan awal beberapa garis keturunan hematopoietik dan megakaryopoiesis. TPO berperan sebagai pengatur utama produksi trombosit. TPO meningkatkan jumlah dan tingkat pematangan megakariosit melalui reseptor c-Mpl (Kim, 2017).

a. **Struktur Trombosit**





Gambar 2.2 Struktur ultra platelet. ADP (adenosine difosfat); PDGF(faktor pertumbuhan turunan trombosit); PF (faktor trombosit) VWF (faktor von Willebrand)

Ultrastruktur trombosit terbagi tiga komponen yaitu membran trombosit, sitoskeleton, dan organel (Gambar 2.2). Membran trombosit terbentuk dari lapisan fosfolipid dua lapis dengan distribusi yang asimetris. Fosfolipid (faktor trombosit 3) sangat penting dalam perubahan faktor koagulasi X menjadi Xa protrombin (faktor II) menjadi trombin (faktor IIa) (Hoffbrand, 2016). Membran trombosit mengandung glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor (Kosasih, 2008), reseptor tersebut menunjang perpindahan cepat dari keadaan reaktif menjadi aktif jika terjadi kerusakan pembuluh darah (Hoffbrand, 2016). Glikoprotein dari pada membran trombosit berperan sangat penting dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit, yang merupakan peristiwa awal pada proses pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Adhesi pada kolagen difasilitasi oleh glikoprotein Ia (GPIa). Glikoprotein Ib (pada dan IIb / IIIa (juga disebut αIIb dan β3) berperan penting dalam perlekatan trombosit ke Von Factor (VWF) dan juga perlekatan pada sel endotel vaskular, tempat untuk IIb / IIIa juga merupakan reseptor untuk fibrinogen yang m agregasi trombosit(Hoffbrand,2016).



Trombosit mengandung granula padat, α , dan lisosom. Granula padat lebih sedikit jumlahnya dan mengandung *adenosin diphospat* (ADP), *adenosin trifosfat* (ATP), serotonin (5-hidroksitriptamin/5-TH), dan kalsium. Granula α (lebih banyak jumlahnya) mengandung antagonis heparin, *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), β -tromboglobulin, fibrinogen, VWF dan faktor pembekuan lain. Organel spesifik lain yaitu lisosom mengandung enzim hidrolitik yang berguna untuk mengontrol pencernaan intraseluler pada berbagai keadaan dan peroksisom yang mengandung katalase (Hoffbrand, 2016).

b. Fungsi trombosit

Trombosit beredar dalam darah, tidak saling melekat, tidak melekat pada sel darah lainnya, dan juga tidak melekat pada pembuluh darah. Ketika terjadi cedera vaskuler trombosit membentuk sumbat mekanis selama respons hemostatik. Ada tiga fungsi trombosit utama: perlekatan (adhesi), penggumpalan (agregasi), dan reaksi pelepasan (sekresi) (Hoffbrand, 2016).

1) Adhesi

Saat terjadi cedera vaskuler trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Mikrofibril subendotel mengikat multimer VWF yang berikatan dengan kompleks Ib membran trombosit (Gambar 2.2). Dibawah pengaruh tekanan *shear stress*, trombosit bergerak disepanjang permukaan pembuluh darah sampai GPIIb/IIIa (integrin $\alpha_2\beta_1$) mengikat kolagen dan menghentikan translokasi. Setelah adhesi, trombosit menjadi lebih sferis dan menonjolkan pseudopodia panjang, yang memperkuat

antara trombosit yang berdekatan. Kemudian trombin teraktivasi glikoprotein IIb/IIIa, dan juga membentuk tempat pengikatan



sekunder dengan VWF yang menyebabkan adhesi lebih lanjut. (Hoffbrand, 2016).

Faktor Von Willebrand (VWF) terlibat dalam adhesi trombosit yang melekat pada dinding pembuluh darah dan trombosit lainnya (agregasi). VWF disintesis dalam sel endotel dan megakariosit, dan disimpan dalam badan *Weibel-Palade* pada sel endotel dan dalam granula α trombosit. Pelepasan VWF dari sel endotel terjadi dibawah pengaruh beberapa hormon (Hoffbrand,2016).

2) Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit Ini ditandai dengan cross-linking trombosit melalui reseptor GPIIb / IIIa aktif dengan jembatan fibrinogen. Trombosit yang tidak teraktifasi memiliki reseptor GPIIb / IIIa yang tidak mengikat fibrinogen, VWF, atau ligan lain. Stimulasi trombosit menyebabkan peningkatan molekul GPIIb / IIIa, memungkinkan penghubung silang trombosit melalui VWF dan fibrinogen. (Hoffbrand,2016).

3) Reaksi pelepasan trombosit (sekresi)

Pemajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom, β -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin. Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Terjadi pelepasan

adrenalin (yang mengaktifkan fosforilasi protein melalu protein kinase C) dan inositol trifosfat (yang menyebabkan pelepasan ion kalsium intra sel). Aktivasi membran, yang menyebabkan pembentukan suatu senyawa yang labil



yaitu tromboksan A_2 , yang menurunkan kadar adenosin monofosfat siklik (cAMP) dan trombosit serta mencetuskan reaksi pelepasan. Tromboksan A_2 tidak hanya memperkuat agregasi trombosit, tetapi juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit. Salah satu zat berfungsi demikian adalah prostasikilin (PGI_2) yang disintesis oleh sel endotel vaskular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskular normal. (Hoffbrand,2002).

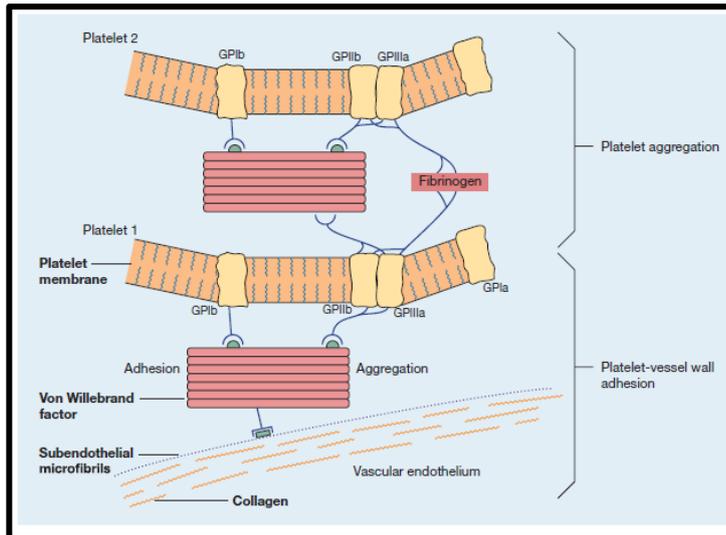
4) Aktivitas prokoagulan trombosit

Setelah agregasi dan sekresi trombosit, fosfolipid membran terbuka (faktor trombosit 3) tersedia membentuk dua reaksi dalam kaskade koagulasi. Kedua reaksi yang dimediasi fosfolipid bergantung pada ion kalsium. Yang pertama (tenase) melibatkan faktor IXa, VIIIa dan X dalam pembentukan faktor Xa. Yang kedua (prothrombinase) menghasilkan pembentukan trombin dari interaksi faktor Xa, Va dan prothrombin (II). Permukaan fosfolipid membentuk templat yang ideal untuk konsentrasi dan orientasi protein tersebut. (Hoffbrand,2016).

5) Faktor pertumbuhan

Platelet Derived Growth Factor yang ditemukan dalam granula α trombosit merangsang sel-sel otot polos pembuluh darah untuk berkembang biak dan ini dapat mempercepat penyembuhan vaskular setelah cedera. (Hoffbrand,2016).





Gambar 2.3 :Adhesi trombosit ke dinding pembuluh darah dan agregasi. Ikatan glikoprotein (GP) Ib ke faktor von Willebrand menyebabkan adhesi trombosit ke subendothelium. Ini juga memperlihatkan situs pengikatan GPIIb / IIIa. Situs GPIa memungkinkan adhesi trombosit langsung ke kolagen dan juga mengekspos situs pengikatan GPIIb / IIIa. Hal ini mengarah pada pengikatan lebih lanjut pada faktor von Willebrand dan dengan demikian menghasilkan adhesi trombosit lebih lanjut ke sel endotel. Trombosit juga saling menempel (agregasi trombosit) GPIb dan IIb / IIIa terlibat melalui faktor von Willebrand. Fibrinogen juga secara langsung terlibat melalui reseptor untuk itu pada GPIIb / IIIa.

c. Antigen trombosit

Beberapa protein permukaan trombosit ditemukan sebagai antigen yang berperan penting dalam autoimunitas spesifik trombosit dan disebut sebagai *human platelet antigen* (HPA), HPA ada dua alel yang berbeda, disebut alel a atau b (mis. HPA - 1a) (Hoffbrand,2016).

1) Antigen pada GPIIb/IIIa

GPIIb (integrin α IIb, CD41) dan GPIIIa (integrin β IIIa, CD61) dikode oleh gen *IntegrinA2B* (*ITGA2B*) dan *ITGB3*, dan keduanya berada pada kromosom 17. GPIIb dan IIIa membentuk suatu kompleks ikatan kalsium dependen non kovalen (GPIIb/IIIa) pada permukaan trombosit yang merupakan reseptor untuk ligan molekul fibrinogen, vitronektin, fibronektin, dan *von Willebrand Factor* (VWF). Kompleks GPIIb/IIIa berperan sebagai

untuk ligand yang penting dalam fungsi hemostasis dan inflamasi

BR., Mc Farland J.G., 2013).



Umumnya HPA yang sudah diidentifikasi diekspresikan oleh GPIIb dan GPIIIa. Kompleks heterodimer ini merupakan antigen GP yang paling imunogenik, mungkin disebabkan oleh densitas yang tinggi dari GPIIb/IIIa pada permukaan trombosit, ~80.000 molekul yang diekspresikan pada tiap trombosit. Epitop pada GPIIb/IIIa adalah target antibodi yang paling sering dideteksi pada semua penyakit imun trombosit. Dua puluh dari 33 HPA terdapat pada kompleks GPIIb/IIIa, yaitu pada GPIIb (6) antara lain : HPA-1,4,6,21; dan pada IIIa (14) antara lain HPA-3. HPA-1a yang paling awal diidentifikasi pada alloantibodi trombosit. Antibodi anti HPA-1a merupakan antibodi yang terbanyak diidentifikasi pada FNAIT (85%). Mutasi gen yang terjadi pada kompleks GPIIb/IIIa menyebabkan disfungsi dan defisiensi kompleks GPIIb/IIIa dengan manifestasi klinis *Glanzmann's thrombasthenia* (GT) (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013).

2) Antigen pada GPIb/V/IX

Kompleks GPIb/V/IX merupakan reseptor vWF, yang mengikat mediator-vWF trombosit menyebabkan adhesi pada sisi pembuluh darah yang mengalami luka/trauma. Kompleks GPIb/V/IX disusun oleh empat buah komponen yang merupakan 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). Terdapat ~25.000 molekul GPIb/V.IX pada tiap permukaan trombosit. GPIb- β dikode oleh *GP1BB* pada kromosom 22, GPIb- α dikode *GP1BA* pada kromosom 17, dan GPIX dikode oleh *GP9* pada kromosom 3. Polimorfisme GPIb- β akan menyebabkan variasi pada epitop. 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).

3) Antigen pada GPIa/IIa

Glikoprotein-Ia/IIa merupakan protein integrin ($\alpha 2\beta 1$, CD49b/CD29). GPIa/IIb adalah suatu reseptor kolagen utama pada trombosit yang berperan pada proses hemostasis primer awal. Glikoprotein-Ia dikode oleh *ITGA2* pada kromosom 5 dan GPIIa dikode oleh *ITGB1* pada kromosom 9. Glikoprotein-Ia membawa HPA-5a/b, dan terdapat GPIa/IIb berkisar 3000-5000 molekul pada tiap permukaan trombosit. Glikoprotein-Ia/IIa juga terdapat pada beberapa tipe sel, seperti pada T-limfosit yang aktif. Glikoprotein-IIa tidak bersifat polimorfisme, sehingga tidak ada variasi epitop yang dihasilkan. Polimorfisme GPIa akan menyebabkan variasi epitop HPA-5 dan HPA-13. Polimorfisme HPA-13bw menyebabkan disfungsi trombosit pada kolagen (Curtis. BR., Mc Farland J.G., 2013).

4) Antigen pada CD109

CD109 adalah suatu ikatan protein-*glycosylphosphatidyl-inositol* (GPI) yang berukuran 175 kDa, yang dikode oleh *CD109* pada kromosom 6. Terdapat ~1000 molekul CD109 pada tiap permukaan trombosit, merupakan superfamily dari *alpha2-macroglobulin/complement*. Fungsi yang tepat dari ikatan protein-GPI CD109 tidak diketahui, kemungkinan berperan dalam interaksi antar sel, lebih banyak ditemukan pada limfosit T yang teraktivasi CD34⁺ *hematopoietic cell* dan sel endotel, CD109 membawa HPA-15 (Curtis.

Farland J.G., 2013)(Kunicky et al, 2007).

pada GPIV (CD36)



Glikoprotein lain yang tereksresi pada trombosit adalah GPIV (CD36), selain terdapat pada trombosit juga pada monosit/makrofag dan eritrosit berinti. Glikoprotein-IV dikode oleh *CD36* pada kromosom 7. 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).

F. Trombositopenia

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit jumlahnya dibawah normal (150.000-350.000/ μ L darah) dalam sistim sirkulasi (Guyton dan Hall, 2007). Trombositopenia dapat diklasifikasikan sebagai ringan (100.000 - 150.000 / μ L), sedang (50.000 - 100.000 / μ L), parah (<50.000 / μ L) atau sangat parah (<20.000 / μ L) (Schmaier,2012). Trombositopenia biasanya dijumpai pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa yang 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., 2007).

Trombositopenia disebabkan oleh beberapa penyebab antara lain :

1. Penurunan produksi trombosit.

Kegagalan megakariosit sumsum tulang untuk menghasilkan trombosit

disebabkan oleh berbagai kelainan hematopoietik primer atau penyakit yang

primer yang dapat mengganggu proses hematopoiesis.

kelainan sumsum tulang primer



Gangguan sumsum tulang primer yang menyebabkan trombositopenia biasanya melibatkan semua garis sel dan menghasilkan pansitopenia darah perifer. Megakariosit sumsum tulang berkurang jumlahnya dan bentuknya tidak normal.

b. Invasi sumsum tulang

Kanker metastasis, mielofibrosis, dan organisme infeksi 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

Sel progenitor sumsum tulang yang cepat membelah sensitif terhadap efek toksik dan supresif dari obat-obatan, bahan kimia, radiasi, dan infeksi. Trombositopenia akibat konsumsi alkohol sering terjadi dan dapat dibalikkan. Pemulihan jumlah trombosit dimulai 2-3 hari setelah penghentian alkohol.

d. Gangguan gizi

Anemia megaloblastik yang disebabkan oleh kekurangan vitamin B12 atau folat menyebabkan sintesis DNA yang rusak dan megakariosit dari ploidy rendah. Megakariosit ini menyebabkan kurangnya produksi trombosit, sehingga menyebabkan trombositopenia.

e. Sindrom trombositopenia herediter

Gangguan langka ini ditandai dengan penurunan jumlah megakariosit sumsum tulang atau jumlah normal megakaryocytes yang tidak efektif dalam memproduksi trombosit.



- 1) Trombositopenia hypomegakaryocytic hadir pada anak usia dini dan dikaitkan dengan kelainan bawaan tambahan. Cacat tulang yang mempengaruhi tulang nonterminal pada ekstremitas atas dan bawah adalah umum.
 - 2) Kategori kedua adalah produksi trombosit yang tidak efektif. Gangguan ini sangat parah secara klinis dan dapat dikaitkan dengan kelainan bawaan, seperti defisiensi imun yang terlihat pada sindrom wiskott-aldrich.
2. Trombositopenia yang disebabkan oleh peningkatan penghancuran: (trombositopenia yang dimediasi imun)
- a. Trombositopenia autoimun: imun trombositopenia purpura (ITP). Pada pasien dengan trombositopenia autoimun, terdapat autoantibodi (antibodi terhadap diri sendiri) spesifik dan mengikat pada antigen trombosit, yaitu pada glikoprotein trombosit dan glikolipid. Trombosit terikat antibodi dihilangkan dengan cara mengikat reseptor fragmen yang dapat dikristalisasi (Fc) pada monosit dan makrofag dalam sistem reticuloendotelial hati dan limpa. Mekanisme pembersihan antibodi trombosit yang dilapisi imunoglobulin G (IgG) mirip dengan yang terlihat dengan sel darah merah yang dilapisi antibodi. Trombositopenia, yang dapat terjadi pada salah satu dari dua bentuk, terjadi
 - 1) ITP akut paling sering terlihat pada anak-anak. sering didahului oleh penyakit virus. trombositopenia dan gejala klinis perdarahan mungkin parah, tetapi kelainan ini biasanya sembuh sendiri.
 - ITP kronis biasanya terlihat pada orang dewasa. sering terjadi pada wanita berusia antara 20 dan 40 tahun. remisi spontan jarang terjadi.



pasien datang dengan derajat bervariasi gejala perdarahan tipe trombosit dan tidak mengalami splenomegali.

- 3) ITP sekunder dapat terlihat dalam hubungan dengan lupus erythematosus sistemik, leukemia limfositik kronis, tiroiditis autoimun, dan limfoma

b. Trombositopenia alloimun.

Pada trombositopenia alloimun, serum pasien mengandung antibodi terhadap antigen yang tidak ada pada platelet pasien sendiri.

- 1) Post transfusion purpura adalah kelainan langka yang dimulai kira-kira 1 minggu setelah transfusi darah atau trombosit. patogenesis gangguan tidak diketahui secara lengkap. Serum pasien mengandung alloantibody spesifik titer tinggi (antibodi terhadap antigen yang tidak ada pada platelet pasien sendiri). Kebanyakan kasus, pasien negatif dan telah diimunisasi sebelumnya oleh paparan trombosit positif melalui kehamilan atau transfusi. Trombosit pasien dihancurkan dalam reaksi imun yang terjadi ketika ditantang oleh adanya sejumlah kecil trombosit positif dari transfusi darah positif.
- 2) Trombositopenia isoimun neonatal adalah kelainan yang dimediasi transien yang mengancam jiwa yang terjadi pada 1 dari 200 bayi baru lahir.

c. Trombositopenia imun yang diinduksi obat

Banyak obat dapat menyebabkan kehancuran platelet yang dimediasi oleh sistem imun.



3. Trombositopenia yang disebabkan oleh peningkatan kerusakan:
 - a. Disseminated intravascular coagulation (DIC) dikaitkan dengan peningkatan kebutuhan trombosit yang dapat melebihi kapasitas megakaryosit sumsum tulang untuk menghasilkan trombosit
 - b. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS) ditandai oleh demam berat, perubahan status mental, insufisiensi ginjal, anemia hemolitik mikroangiopatik, dan trombositopenia.

4. Trombositopenia yang disebabkan oleh sekuestrasi

Pembesaran limpa menghasilkan peningkatan pengumpulan darah dalam limpa ketika diperbesar secara patologis. Kelangsungan hidup trombosit dalam limpa diperpendek oleh waktu pemaparan yang lebih lama untuk sel fagositik lien dan kemungkinan terjadi hipersplenisme sekunder.

Table 2.1. Klasifikasi trombositopenia (Matzdorff et al., 2018)

Decreased platelet production	Increased platelet consumption	Decreased platelet production	Increased platelet consumption
Bone marrow damage (drugs, alcohol, cytostatic agents, etc.)	Infiltration and replacement of the bone marrow (hematologic malignancies, rarely solid tumors)	<i>Primary immune thrombocytopenia</i>	No trigger identifiable
Myelofibrosis	Myelodysplastic syndromes	<i>Secondary immune thrombocytopenia</i>	Drug-induced immune thrombocytopenia
Bone marrow hypo-/aplasia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Severe vitamin, iron deficiency	Autoimmune diseases	Antiphospholipid syndrome
Rare genetic defects: Bernard-Soulier syndrome, MYH9-associated syndromes and other hereditary thrombocytopenias	In ITP thrombocytopoiesis in the bone marrow may also be impaired	Immunodeficiency syndromes (common variable immunodeficiency syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith syndrome), Wiskott-Aldrich syndrome)	Evans syndrome (e.g. with lymphomas, CLL)
		Hepatitis, HIV and other viral infections	Vaccination-associated
		<i>Other immune-mediated thrombocytopenias (not ITP)</i>	Heparin-induced thrombocytopenia
			Thrombocytopenia after GPIIb/IIIa inhibitor administration
			Post-transfusional purpura
			Pregnancy-associated thrombocytopenia
			Neonatal and fetal alloimmune thrombocytopenia



	<i>Other consumption thrombocytopenias (not immune-mediated)</i> Microangiopathic hemolytic anemia (TTP, HUS, aHUS, etc.) Disseminated intravascular coagulation von Willebrand disease type 2b Massive pulmonary embolism Large hemangiomas Large aneurysms
	<i>Other Thrombocytopenias</i> Thrombocytopenia with splenomegaly Thrombocytopenia after massive bleedings Thrombocytopenia during severe infections (e.g. sepsis)
	<i>Problems of laboratory analysis</i> EDTA-induced pseudothrombocytopenia

G. Trombositopenia Kausa Autoimun

Trombositopenia autoimun menurut Aboud (2016) adalah salah satu penyakit autoimun yang paling berkarakter. Proses autoimun adalah suatu kegagalan *self toleransi*. Reaksi autoimun dapat dipicu oleh faktor genetik, atau oleh stimuli lingkungan, seperti infeksi, umumnya pada individu yang rentan (Abbas A.K, et al, 2015). Berdasarkan temuan klinis dan laboratorium, diklasifikasikan menjadi bentuk primer dan sekunder. Berikut akan diberikan penjelasan mengenai trombositopenia autoimun primer dan sekunder.

1. Trombositopenia imun primer

Saat awal, ITP merupakan singkatan dari *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* karena belum diketahui penyebabnya. Dengan perkembangan ilmu diketahui ternyata penyebabnya adalah kelainan imun sehingga singkatan ITP berubah menjadi *Immune Thrombocytopenic Purpura*. Di beberapa literatur terakhir sering disebut sebagai *Immune Thrombocytopenia*. Penyakit ini disebabkan oleh peningkatan destruksi trombosit oleh mekanisme imun

atau seluler serta produksi trombosit yang tidak tepat di sumsum tulang (Abbas, 2018).



Immune Thrombocytopenia adalah gangguan kekebalan yang didapat yang ditandai oleh trombositopenia terisolasi (jumlah trombosit darah perifer $<100 \times 10^9 / L$) tanpa adanya penyebab sekunder lainnya. (Makis,2017).). Banyak sel terlibat dalam patogenesis ITP. Sel B dan sel plasma tidak normal menghasilkan autoantibodi, yang mengikat trombosit dan megakariosit (megakaryocytes /MKs), yang menyebabkan gangguan dan degradasi pada limpa dan hati. Patogenesis ITP tidak hanya menghasilkan kerusakan trombosit, tetapi juga pada defek megakayopoiesis dan trombopoiesis.

Immune Thrombocytopenia dapat secara klinis diklasifikasikan menjadi 3 fase: fase pertama, disebut baru didiagnosis, terjadi dalam 3 bulan pertama pasca diagnosis. Fase kedua disebut ITP persisten dan mengacu pada gejala yang berlangsung antara 3 dan 12 bulan, dan fase ketiga disebut ITP kronis, di mana gejalanya tetap ada setelah 12 bulan (Zufferey, Kapur & Semple, 2017).

Seorang anak atau orang dewasa dengan trombositopenia imun mungkin tidak menunjukkan gejala (asimtomatik) atau gejalanya mungkin tidak muncul sampai jumlah trombosit sangat rendah. Menurut NORD (2015) gejala-gejala ITP tersebut dapat meliputi:

- a. Kulit yang sangat mudah memar dan bahkan terjadi secara spontan
- b. 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
- c. Pendarahan dari gusi

d. Pendarahan hidung yang sering dan tahan lama

e. Perdarahan di bagian dalam pipi

f. Perdarahan menstruasi yang berlebihan dan berkepanjangan



g. Pendarahan dari area tubuh mana pun, mis. dalam urin atau feses

Pada ITP biasanya tidak disertai anemia atau kelainan lainnya kecuali bila banyak darah yang hilang karena perdarahan. Diagnosis ITP dilakukan dengan memastikan bahwa gejala perdarahan atau jumlah trombosit yang rendah bukan karena penyakit atau kondisi lain. Jika tidak didapati penyebab tertentu, maka akan disimpulkan bahwa penderita mengalami ITP (Hashemi, 2011).

Kriteria diagnosis untuk menegakkan ITP adalah :

1. Terjadi trombositopenia tanpa disertai kelainan dari sel darah lainnya
2. Tidak ditemukannya hepatosplenomegali dan limfadenopati
3. Memberikan respon positif pada pemberian terapi klasik ITP
(Autoimunoglobulin Intravena, anti-D intravena dan pemberian steroid)

(Warrier, 2012) (Farid, 2012)

Tanda dan gejala ITP dibagi menjadi dua katagori yaitu *dry* dan *wet* purpura. *Dry purpura* (perdarahan kutaneus) tampak sebagai *bruising* (memar) atau *petechiae*. Sedangkan *wet purpura* berhubungan dengan perdarahan pada membran mukosa termasuk saluran gastrointestinal, mulut, hidung dan mata. ITP pada anak-anak biasanya akut dan dapat membaik dengan sendirinya, dikarakteristikan dengan onset mendadak dari *petechiae* dan *purpura* diperkirakan 2 sampai 3 minggu setelah terinfeksi virus atau autoimunitisasi. ITP pada dewasa biasanya kronis dengan onset tersembunyi tanpa gejala prodromal. Pada penderita yang simptomatik terdapat tanda dan

gejala lain *petechiae/purpura*, *bruising/hematoma*, perdarahan menetap
terjadi trauma, perdarahan mukosa, perdarahan pada
staksis, perdarahan dari tempat lain (perdarahan pada gusi dan



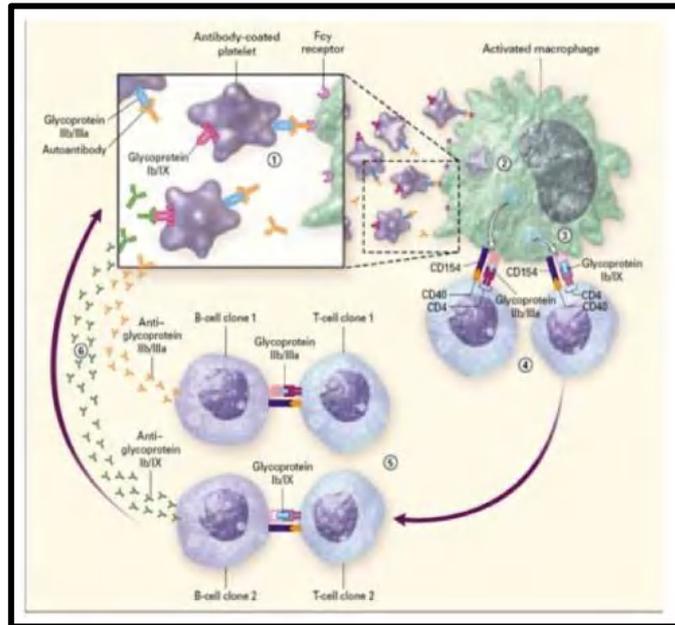
menorrhagia pada perempuan). Pada umumnya berat dan frekwensi perdarahan berkorelasi dengan jumlah trombosit bila jumlah trombosit penderita $>50.000/uL$ maka biasanya asimtomatik, trombosit $30.000-50.000/uL$ terdapat luka memar/hematom, trombosit $10.000-30.000 /uL$ terdapat perdarahan spontan, menoragi, dan perdarahan memanjang bila ada luka, trombosit $<10.000/uL$ terjadi perdarahan mukosa (epistaksis, perdarahan gastrointestinal dan genitourinaria) dan risiko perdarahan sistem saraf pusat (Warrier, 2012)

Penyakit ITP merupakan kelainan oleh autoantibodi IgG (Imunoglobulin anti-HPA), yang berikatan dengan platelet dan MKs, yang menargetkan antigen permukaan yang sangat melimpah seperti glikoprotein (GP) IIb 3 (GPIIb/IIIa) dan GPIb-IX-V. Autoantibodi tersebut kemudian menyelimuti trombosit kemudian dikenali oleh fagosit yang mengandung reseptor $Fc\gamma$ ($Fc\gamma Rs$) yang menyebabkan fagositosis trombosit yang dimediasi antibodi dan penghancuran terutama di limpa. Selain itu, pengikatan autoantibodi pada MK dapat menghambat maturasinya atau dapat menyebabkan kehancurannya, dan trombopoietin (TPO) hormon glikoprotein dihasilkan di hati yang memediasi trombopoiesis tidak dapat menormalkan jumlah trombosit (Zufferey, Kapur & Semple, 2017).

Selain itu, sel T autoreaktif juga terlibat dalam destruksi trombosit dan MK. Sel T teraktivasi akibat pengenalan antigen spesifik trombosit pada APC (*antigen presenting cell*). Sel T yang kemudian menginduksi ekspansi antigen-

pada sel B. Kemudian sel B menghasilkan antibodi yang spesifik anti-HPA yang diekspresikan pada trombosit dan megakariosit (Sari,





Gambar 2.4 Patofisiologi terjadinya ITP (Alvina, 2011)

Mekanisme Molekuler dan Seluler Patogenesis ITP (Zufferey, Kapur & Semple, 2017):

a) Sel B dan Autoantibodi

Pasien dengan ITP menghasilkan antibodi IgG anti-platelet (dan lebih jarang antibodi IgM atau IgA) yang mengikat trombosit sehingga terjadi proses fagositosis di limpa dan hati. Antibodi ini sering berikatan dengan glikoprotein yang sangat melimpah pada permukaan trombosit, khususnya GP IIb 3 (GPIIb/IIIa) dan molekul GPIb-IX-V. Namun, pada sebanyak 30% hingga 40% dari pasien, tidak ada antibodi yang terdeteksi dapat ditemukan. Hal tersebut mungkin disebabkan kurangnya antibodi pada pasien disebabkan oleh sensitivitas tes antibodi yang digunakan atau mungkin karena mekanisme murni yang dimediasi sel T masih belum diketahui. Yang

pada pasien yang positif untuk antibodi anti-trombosit, spesifitas lain di samping glikoprotein permukaan telah ditemukan, yaitu sitosol yang mungkin menyarankan bahwa trombosit mengalami



degradasi protein oleh sel penyaji antigen (APC) diikuti oleh antigen presentasi ke sel T. Selain itu, mekanisme lain telah diusulkan untuk terlibat dalam produksi antibodi di ITP termasuk reaktivitas silang antigenik (mimikri), mutasi somatik, dan cacat dalam penghapusan klon sel B autoreaktif. Selain itu, stres oksidatif, yang mendukung produksi autoantibodi, mungkin juga terlibat.

Antibodi autoreaktif disekresikan oleh sel plasma yang lebih tinggi pada pasien dengan ITP, serta regulator sel B, dan faktor pengaktif sel B (B cell-activating factor/BAFF, juga disebut stimulator sel B/BlyS), yang merupakan faktor penting dalam pemilihan, kelangsungan hidup, dan proliferasi sel B. Memang, polimorfisme promotor BAFF serta meningkatnya regulasi dalam plasma telah sangat terkait dengan ITP pada manusia dan dalam model ITP murine. Sel B juga terbukti meningkat dalam pulpa merah limpa pasien ITP, dan memiliki tingkat proliferasi yang lebih tinggi di daerah limpa. Selain itu $CD19^+CD41^{hi}CD38^{hi}$ B-regulatory cell (Bregs) mempromosikan toleransi perifer, juga terganggu pada ITP. Mereka gagal untuk mengurangi aktivasi sel T $CD4^+$ dan memicu rekrutmen sel pengatur $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ T-regulatory cells (Tregs), tipe sel T $CD4^+$ yang penting untuk penekanan dan toleransi kekebalan melalui sekresi IL-10 .

b) Ketidakseimbangan sel-T di ITP

Sel T abnormal telah dijelaskan pada pasien dengan ITP, Sel T sitotoksik ($CD8^+$) ditemukan dalam sirkulasi pasien aktif ITP. $CD8^+$ ini mampu menghambat trombosit secara langsung dan dapat menumpuk di sumsum tulang yang menghambat trombopoiesis. Selain itu, sel T $CD3^+$ pasien ITP memiliki tingkat apoptosis yang lebih rendah dan tingkat ekspansi klon yang



lebih tinggi, yang menyebabkan sekresi sitokin yang abnormal. Reaktivitas sel T helper (CD4⁺) yang lebih tinggi terhadap trombosit, hal tersebut menunjukkan bahwa ada cacat sel Th dan pola sekresi sitokin yang sangat tidak seimbang, yang dapat meningkatkan aktivasi sel B.

c) Sel Dendritik di ITP

APC termasuk sel dendritik (*Dendritic Cell/DC*), makrofag dan, dalam kondisi tertentu sel B, terus-menerus memindai lingkungan mereka untuk memproses dan mempresentasikan antigen asing ke sel imun. Dalam keadaan tertentu seperti selama peradangan, fungsinya dapat diubah, dan pemrosesan abnormal serta peningkatan presentasi antigen sendiri dapat diamati, berkontribusi pada pengembangan penyakit autoimun. DC adalah APC paling efisien, dan beberapa penelitian telah menunjukkan penurunan ITP. Misalnya, Catani et al. menunjukkan bahwa DC dari pasien dengan ITP mampu merangsang proliferasi sel T pada presentasi antigen trombosit secara in vitro, mungkin melalui peningkatan ekspresi DC CD86. Selain itu, DC plasmacytoid (pDCs) yang merupakan subset tertentu dari DC yang dikhususkan dalam produksi interferon tipe I (INF- α dan INF- β) juga terpengaruh dalam ITP. Level pDCs ditemukan lebih rendah pada pasien yang dipengaruhi oleh ITP primer atau ITP sekunder yang dimediasi *H. pylori*. Tampaknya jumlah trombosit pada pasien ini sangat berkorelasi dengan jumlah pDC yang beredar yang mendukung peran mereka dalam patologi ITP. Di sisi lain, enzim DC indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)

lebih rendah pada pasien dengan ITP, yang akan menghambat sel T CD4⁺ ke Treg dan karenanya berkontribusi pada defisiensi Treg yang dapat merangsang timbulnya penyakit



Selain presentasi antigen, Toll-like receptor (TLR) mediasi perantara agen infeksi juga telah dikaitkan dengan ITP. Sebagai contoh, TLR4, yang mengenali dan mengikat lipopolysaccharide (LPS), endotoksin bakteri gram negatif, dan residu mannosil terkait-O jamur, telah terbukti terlibat dalam ITP yang diinduksi LPS. Selain itu, DC terkait TLR7 juga terbukti menginduksi proliferasi sel B serta produksi autoantibodi anti-platelet secara in vitro melalui produksi BAFF (BlyS). Secara keseluruhan, fungsi APC, khususnya DC, adalah abnormal dan dapat berkontribusi secara signifikan terhadap aktivasi limfosit dan patologi autoimun di ITP.

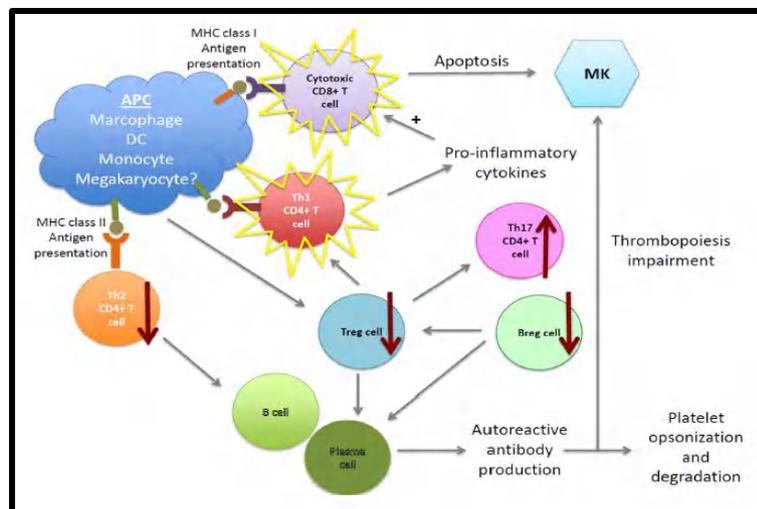
d) Megakariosit di ITP

Megakaryopoiesis terutama terjadi di sumsum tulang (*Bone Marrow/BM*), lingkungan mikro yang sangat terbatas, di mana sitokin spesifik, molekul adhesi, dan faktor pertumbuhan mengatur pematangan MK dan pelepasan pro-trombosit. MK sangat dipengaruhi dalam ITP, seperti yang ditunjukkan oleh gangguan perkembangan (penurunan ploidi dan granularitas) dan pelepasan trombosit. Dalam ITP, MKs jelas ditargetkan oleh autoantibodi anti-trombosit yang mengikat GPIb dan GPIIb/IIIa, dan ini menginduksi perubahan morfologis dan fisiologis. Perubahan-perubahan ini termasuk pengurangan granula dengan vakuolisasi sitoplasma dan perataan membran plasma. Selain itu, MK yang belum matang serta sel batang mesenchymal (MSC) yang menopang maturasi MK dan pembentukan pro-trombosit, juga terpengaruh dan tampaknya apoptosis. Di sisi lain, MK

dan sel-sel lain di BM termasuk sel plasma, yang menghasilkan dan karenanya dapat secara tidak langsung berkontribusi pada patologi penyakit. Pada pasien dengan ITP, selain megakaryopoiesis



yang rusak, MSC tampaknya tidak berkembang biak dan kehilangan kemampuan mereka untuk mencegah proliferasi sel T CD8⁺. Tampaknya pasien dengan ITP kronis menunjukkan pembuluh darah yang rusak di sumsum tulang, sehingga mengurangi interaksi MK, termasuk sel endotel dan sel plasma. Studi-studi ini menunjukkan bahwa MK secara langsung dipengaruhi dalam ITP, dan seluruh BM terganggu, meningkatkan perkembangan penyakit. Namun mekanisme pasti, khususnya peran TPO, masih harus diurai. Dengan demikian, MK dan BM juga rusak di ITP. Ini ditargetkan oleh autoantibodi dan sel T, yang menyebabkan gangguan pematangan MK dan produksi trombosit meskipun tingkat TPO relatif normal



Gambar 2.5 Mekanisme patogenik sel pada trombositopenia imun (ITP). Banyak sel terlibat dalam patogenesis ITP. Sel B dan sel plasma diatur secara tidak normal dan menghasilkan autoantibodi, yang mengikat trombosit dan megakaryocytes (MKs), yang menyebabkan gangguan dan / atau degradasi pada limpa dan hati. Respon imun seluler juga terpengaruh, yang mengarah pada penurunan Treg dan Breg, yang berkontribusi terhadap kelangsungan hidup sel plasma autoreaktif (mendukung produksi autoantibodi) dan subset sel CD4⁺ yang tidak seimbang. Selain itu, sel T CD8⁺ juga diaktifkan, menginduksi apoptosis trombosit dan MK serta disregulasi homeostasis BM. Oleh karena itu, patogenesis ITP tidak hanya menghasilkan kerusakan trombosit, tetapi juga pada defek megakayopoiesis dan trombopoiesis.



openia imun sekunder

Trombositopenia imun sekunder dipicu oleh penyakit predisposisi bawaan atau didapat seperti infeksi kronis, termasuk *Helicobacter pylori*, human immunodeficiency virus (HIV), dan Hepatitis C virus (HCV), atau penyakit autoimun seperti lupus erythematosus sistemik atau rheumatoid arthritis. Dalam kasus infeksi, mungkin antigen virus dikenali mirip dengan antigen trombosit, suatu proses yang disebut mimikri molekuler, yang kemudian menimbulkan autoantibodi anti-platelet lintas reaktif (reaksi silang) (Zufferey, 2017).

Mekanisme terjadinya trombositopenia suspek kausa autoimun sekunder, dapat dijelaskan sebagaimana proses autoimun lainnya. Sistem kekebalan individu dapat bereaksi terhadap antigen tubuh penderita sendiri dalam hal ini HPA. Faktor-faktor yang berkontribusi pada pengembangan autoimunitas adalah kerentanan genetik dan pemicu 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 *Antigen Presenting Cell* (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).

Penyakit autoimun memiliki beberapa karakteristik umum yang relevan

yang dapat mendefinisikan mekanisme yang mendasari (Abbas A.K, 2015) :

Penyakit autoimun dapat berupa sistemik atau organ spesifik, tergantung distribusi autoantigen yang dikenali. Misalnya, pembentukan



kompleks imun yang bersirkulasi yang terdiri dari nukleoprotein dan antibodi spesifik biasanya menghasilkan penyakit sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik (SLE). Sebaliknya, respons autoantibodi atau sel T terhadap antigen diri dengan distribusi jaringan terbatas menyebabkan penyakit spesifik organ, seperti miasthenia gravis, diabetes tipe 1, dan multiple sclerosis.

- Berbagai mekanisme efektor bertanggung jawab terhadap cedera jaringan pada penyakit autoimun yang berbeda. Gambaran klinis dan patologis penyakit biasanya ditentukan oleh sifat respon autoimun yang dominan.
- Penyakit autoimun cenderung kronis, progresif, dan abadi. Antigen yang memicu reaksi autoimun terus-menerus, dan dimulainya respon kekebalan, banyak mekanisme amplifikasi diaktifkan yang mengabadikan respon ini. Antibodi yang terbentuk terhadap antigen sendiri merusak jaringan dapat menghasilkan pelepasan dan perubahan antigen jaringan lainnya, aktivasi limfosit spesifik untuk antigen lain, dan eksaserbasi penyakit. Fenomena ini disebut penyebaran epitop, dan mungkin menjelaskan mengapa setelah penyakit autoimun berkembang, dapat menjadi berkepanjangan dan mengabadikan diri.

Penyimpangan imunologi utama pada semua penyakit autoimun adalah kegagalan mekanisme toleransi diri pada sel T atau B, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara aktivasi dan kontrol limfosit. Potensi autoimunitas ada pada semua individu karena beberapa kekhususan yang dihasilkan secara

klon limfosit berkembang terhadap diri sendiri, dan banyak antigen sudah diakses oleh limfosit. Toleransi terhadap antigen diri biasanya proses seleksi yang mencegah pematangan beberapa limfosit



spesifik antigen diri dan dengan mekanisme yang menonaktifkan atau memusnahkan limfosit *self-reactive* yang matang. Hilangnya toleransi diri dapat terjadi jika limfosit *self-reactive* tidak dimusnahkan atau aktif selama atau setelah maturasinya, dan APC mempresentasikan antigen diri terhadap sistem kekebalan tubuh dengan cara immunogenik. (Abbas A.K, 2015)

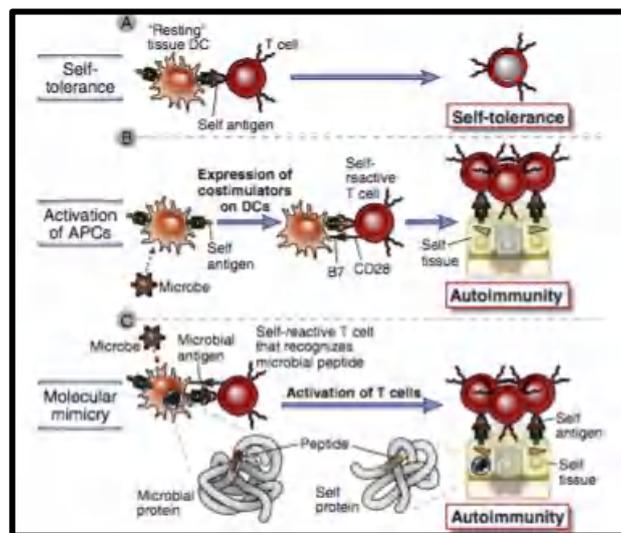
Antigen diri yang tidak normal dapat terjadi akibat peningkatan ekspresi dan persistensi antigen diri yang biasanya dimusnahkan, atau perubahan struktural pada antigen yang dihasilkan dari modifikasi enzimatik atau dari stres atau cedera seluler. Jika perubahan antigen mengarah pada tampilan epitop antigenik menjadi tidak normal, sistem kekebalan mungkin tidak toleran terhadap epitop ini, sehingga memungkinkan bereaksi sebagai antibodi terhadap antigen diri. (Abbas A.K, 2015)

Sel *T helper* (TH) adalah pengatur utama dari semua respons imun untuk protein, dan sebagian besar antigen diri yang terlibat dalam penyakit autoimun adalah protein. Beberapa penyakit autoimun secara genetik terkait dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) (kompleks *Human Lecocyte Antigen* (HLA) pada manusia). Fungsi molekul MHC adalah untuk menyajikan antigen peptida ke sel T. Kegagalan toleransi diri dalam limfosit T dapat menyebabkan penyakit autoimun, kerusakan jaringan disebabkan oleh reaksi imun seluler. Abnormalitas sel TH juga dapat menyebabkan produksi autoantibodi karena sel TH diperlukan untuk produksi antibodi afinitas tinggi terhadap antigen protein. (Abbas A.K, 2015)



...nisme autoimun yang telah diuraikan dapat dijelaskan sebagai ...malnya perlawanan sel T *self-ractive* matur dengan suatu self Ag

dipresentasikan oleh suatu *costimulator-deficient resting tissue APC* menghasilkan toleransi perifer oleh anergi (Gambar 2.4a). Mikroba yang mengaktifkan APC untuk meng-ekspresikan costimulator dan bilamana APC mempresentasikan Antigen diri, sel T *self-reaktive* diaktifkan sebaliknya yang menyebabkan toleransi (gambar 2.4b). Banyak antigen mikroba dapat bereaksi silang dengan antigen diri (mimikri molekuler). Kemudian respon imun, diinisiasi oleh mikroba yang mengaktifkan sel T-spesifik terhadap antigen diri (gambar 2.4c). (Abbas A.K, 2015).



Gambar 2.6 Mekanisme perkembangan autoimun

H. Interleukin-4

Dalam sistem imun, tubuh manusia telah dilengkapi dengan kemampuan untuk memberi respons non spesifik (misalnya fagositosis) maupun kemampuan untuk memberikan respons imun spesifik yang dilakukan oleh sel-sel dan jaringan limfoid yang terdapat dalam sistem limfo retikuler (misalnya, limpa, tonsil, dan peyer

terdapat disepanjang dinding usus), serta jaringan limfoid lain yang ada di seluruh tubuh. Kesemuanya itu merupakan suatu sistem kendali dari respons imun.



Respon imun akan terbentuk melalui tahapan pemberian sinyal atau isyarat bahwa tubuh telah terinfeksi kuman patogen yang dilanjutkan dengan pemrosesan dan pemaparan antigen/kuman ke permukaan sel APC (*antigen presenting cell*). Tahapan berikutnya yaitu pengenalan antigen pada permukaan APC oleh beberapa sel yang dibuat khusus untuk keperluan tersebut. Aktivasi dari beberapa sel khusus tersebut, akan memproduksi suatu bahan yang berguna untuk menghancurkan kuman patogen secara langsung melalui fagositosis dan komplemen. Bahan produksi yang dikeluarkan akibat aktivasi dari beberapa sel tersebut dinamakan *sitokin*.

Sitokin adalah golongan protein/ glikoprotein/ polipeptida yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel-sel lain seperti makrofag, eosinofil, sel mast dan sel endotel. Sitokin berfungsi sebagai sinyal intraseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti halnya aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas, serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Kesemuanya terjadi akibat rangsangan dari luar. Sitokin mempunyai berat molekul rendah, sekitar 8-40 KD, di samping kadarnya juga sangat rendah (Soeroso A,2007).

Interleukin (IL)-4 merupakan sitokin yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel antara lain sel T, eosinofil, basophil, sel mast, sel natural killer (NK) dan beberapa antigen presenting cell (APC). Sitokin IL-4 muncul lebih akhir sebagai hambatan terhadap respons Th1.

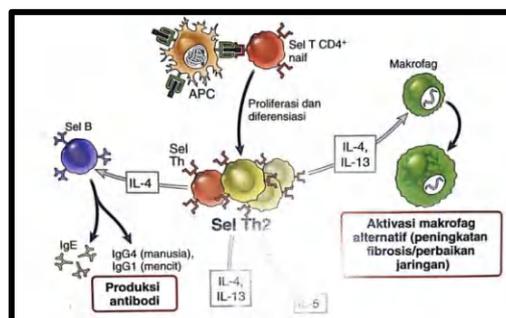
IL-4 (Interleukin-4) sitokin kunci yang menginduksi aktivasi dan diferensiasi sel B

dan subset limfosit Th. Diferensiasi Sel T CD4⁺ naif menjadi sel Th2 oleh IL-4, yang mungkin diproduksi oleh sel mast, sel jaringan T sendiri. Kombinasi stimulasi antigen dan IL-4 mengaktifasi faktor



transkripsi GATA-3 dan Stat6, yang bersama-sama menyebabkan differensiasi menuju kelompok Th2. Sitokin khas sel Th2 adalah (IL-4, IL-5, dan IL-13), sel Th2 ini memproduksi lebih banyak IL-4.

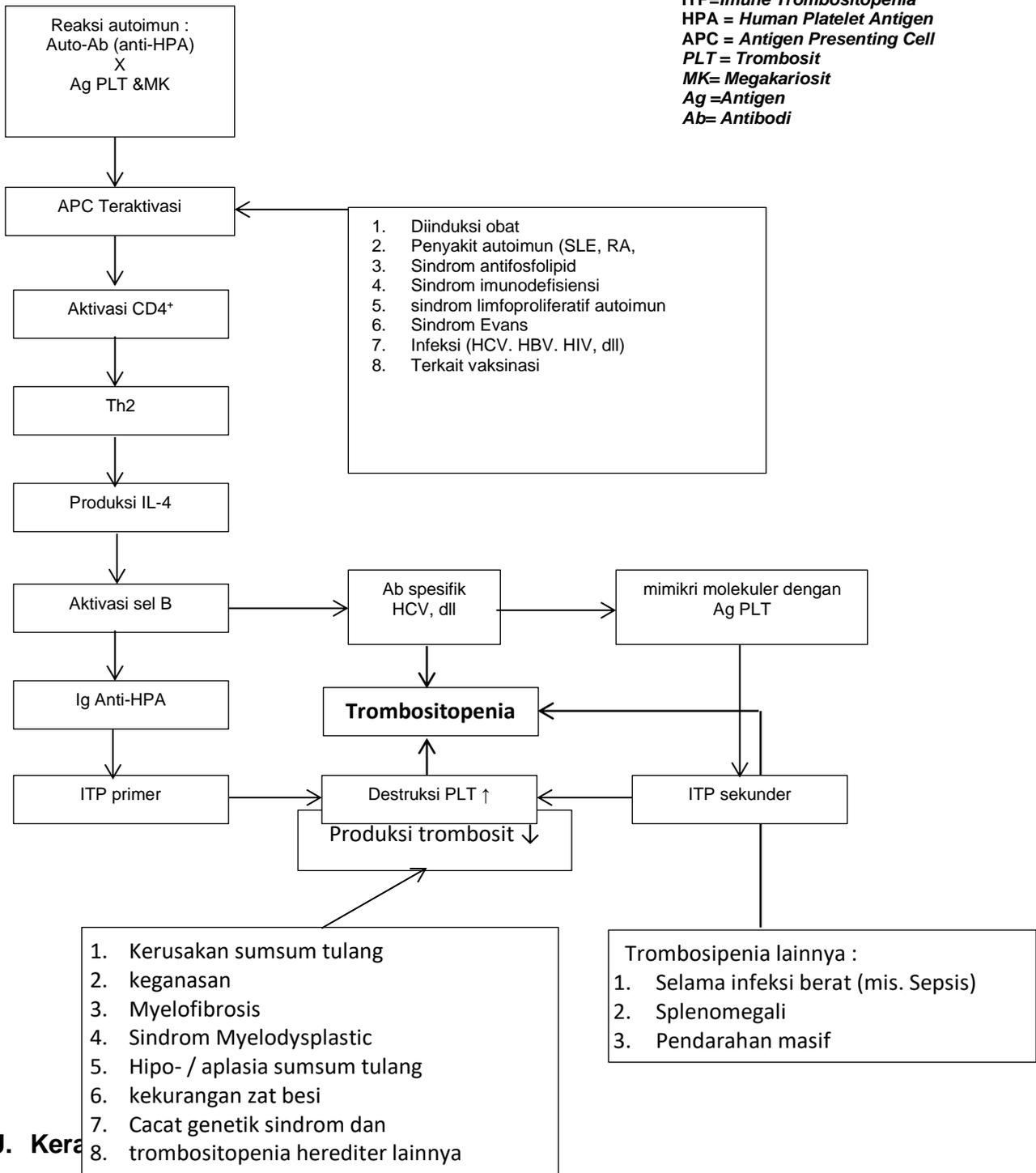
IL-4 merangsang sel B meningkatkan produksi IgG dan IgE. Sitokin IL-4 dan IL-13 dapat mengaktifkan makrofag untuk mensekresikan faktor pertumbuhan yang bekerja pada fibroblas untuk meningkatkan sintesis kolagen dan menginduksi fibrosis, respon makrofag tipe ini disebut aktivasi makrofag alternatif (Abbas Ak, 2016).



Gambar 2.7 Fungsi Sel Th2

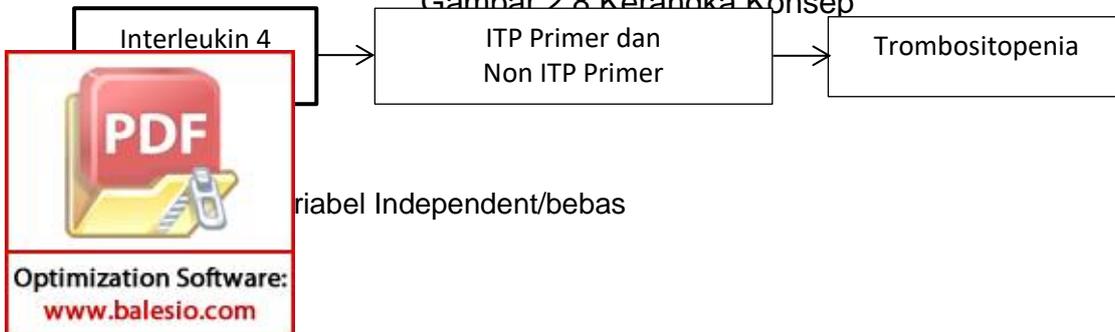
I. Kerangka Teori

Keterangan :
 ITP = *Imune Trombositopenia*
 HPA = *Human Platelet Antigen*
 APC = *Antigen Presenting Cell*
 PLT = *Trombosit*
 MK = *Megakariosit*
 Ag = *Antigen*
 Ab = *Antibodi*



J. Kera

Gambar 2.8 Kerangka Konsep



riabel Independent/bebas

Variabel dependent/terikat

Gambar 2.9 Kerangka Konsep

K. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar IL-4 pada penderita ITP primer dan trombositopenia non ITP primer

