

KARYA AKHIR

**ANALISIS TROMBOPOIETIN BERDASARKAN DERAJAT
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA AUTOIMUN
PRIMER DAN SEKUNDER**

**ANALYSYS OF THROMBOPOIETIN BASED ON DEGREE OF
THROMBOCYTOPENIA IN PRIMARY AND SECONDARY
AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA**

**ANTARIKSA PUTRA
C108214207**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**ANALISIS TROMBOPOIETIN BERDASARKAN DERAJAT
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA AUTOIMUN
PRIMER DAN SEKUNDER**

Karya Akhir

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

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

Antariksa Putra W

C108214207

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR

**ANALISIS THROMBOPOIETIN BERDASARKAN DERAJAT
TROMBOSITOPENIA PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA AUTOIMUN
PRIMER DAN SEKUNDER**

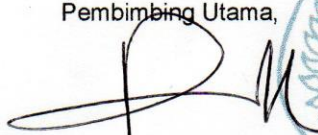
Disusun dan diajukan oleh
ANTARIKSA PUTRA W
Nomor Pokok: C108214207

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 22 November 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,


dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK (K)
NIP.196801031997122001


Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK (K), M.Kes
NIP.196411041990021001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran


dr. Uleny Bahrun, Sp.PK (K), PhD
NIP.19680518 199802 2 001


Prof. dr. dr. H. Anji Rasjid, Sp.PD-KGH, Sp.GKI
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Antariksa Putra W
Nomor Pokok : C1108214207
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan,



a. Eto

Antariksa Putra W

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, Puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT, Dzat yang hanya kepada-Nya kami memohon pertolongan. Dengan limpahan karunia kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “*Analisis Trombopoietin berdasarkan derajat trombositopenia pada pasien trombositopenia autoimun primer dan sekunder*” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih sangat jauh dari kesempurnaan dan memiliki banyak kekurangan sehingga dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran serta koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak, olehnya itu pada kesempatan ini, dengan segenap ketulusan hati penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan perhatian serta kesabaran yang tulus dari Dr. dr.Rachmawaty Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK (K), M. Kes selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr.dr.Alfian Zainuddin , M. Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Rahmawati Minhajat, SpPD, PhD, KHOM, sebagai Anggota Tim Penilai dan dr. Darwati

Muhadi, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga dan pikiran untuk selalu memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis sejak awal masa penelitian, penyusunan naskah hasil penelitian hingga seminar hasil penelitian ini.

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

1. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK(K), M.Kes, atas jasa beliau yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Guru sekaligus orang tua yang kami selalu cintai, dr. H.Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr.Hj. Adriani Badji, Sp.PK atas jasa beliau senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing, memberi ilmu yang tidak ternilai harganya, arahan dan dukungan serta nasehat kepada penulis.
3. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, SpPK, atas jasa beliau senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan mendorong penulis supaya lebih maju.
4. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang selalu kami cintai,

Atas jasa beliau senantiasa mengajar, memberi bimbingan, nasehat serta kebijaksanaan kepada penulis.

5. Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr.Raehana samad, Sp.PK (K), guru kami yang senantiasa meluangkan waktu untuk mengajar, memberi bimbingan, arahan, serta nasehat dan motivasi kepada penulis.
6. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami selaku panasehat akademik yang senantiasa membimbing, memberikan ilmu serta saran yang mengarahkan saya untuk selalu termotivasi dalam menyelesaikan masa pendidikan dan penyusunan karya akhir.
7. Semua guru yang kami cintai, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa selalu menjadi cahaya dalam menerangi jalan perjuangan pendidikan kami sampai pada penyusunan karya akhir ini.
8. Pembimbing metodologi, Dr. dr. Alfian zainuddin, M. Kes yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan karya akhir ini.
9. Dosen Penguji dr. Rahmawati Minhajat, PhD, Sp.PD, KHOM dan dr.Darwati Muhadi SpPK (K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dalam penyempurnaan penelitian ini.
10. Direksi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.

11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dr.Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) beserta staf yang telah membantu selama masa pendidikan, penyelesaian tesis ini.
12. Kepala Instalasi Laboratorium RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS.Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur UTD PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Direktur RSUD Dayaku Radja Kotabangun Kabupaten Kutai Kartanegara, Kalimantan Timur beserta seluruh staf yang membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian ini.
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Departemen Ilmu Patologi Klinik, residen Patologi Klinik yang telah banyak memberikan bantuan, dukungan dan motivasi serta semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
16. Nurilawati, SKM, Narti Ningsih, Bella, Iin dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian penelitian akhir ini.

17. Seluruh pihak membantu yang tidak dapat ditulis satu persatu dan telah memberikan dukungan yang luar biasa kepada penulis. Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang sangat besar kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda (Almarhum) Winarno Arifin dan Ibunda Husniaty Pawelloy atas kasih sayang dan doa tulus yang telah menggetarkan Arsy ALLAH SWT. Terima kasih buat saudara sekandung Naswar Saputra, Airlangga Putra dan Amaliyah Magfira serta seluruh keluarga besar atas doa dan dukungan yang selalu mengiringi penulis selama menjalani pendidikan. Spesial kepada istri tercinta Nurmila Alimuddin saya ucapkan kita akan selalu bersama dalam perjuangan kehidupan yang panjang baik didunia maupun akhirat. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan memberkati setiap langkah pengabdian kita. Aamiin YRA.

Makassar, November 2021

Antariksa Putra W

ABSTRAK

Antariksa Putra, Analisis Trombopoietin Berdasarkan Derajat Trombositopenia Pada Pasien Trombositopenia Autoimun Primer dan Sekunder

Latar belakang: Trombositopenia autoimun merupakan penyakit kelainan trombosit yang ditemukan pada anak maupun dewasa. Berdasarkan patomekanisme terdiri trombositopenia autoimun primer dan sekunder. Insiden pada perempuan lebih banyak dari laki-laki (3:1). Etiologi dari ITP awalnya diyakini akibat kompleks ikatan antigen antibodi yang menyebabkan destruksi trombosit. Destruksi yang berlebihan menyebabkan trombopoietin meningkat untuk menormalisasi jumlah trombosit. Trombopoietin (TPO) adalah hormon protein hati yang mengontrol diferensiasi megakariosit dan produksi trombosit.

Metode: Penelitian ini adalah cross sectional yang dilakukan di unit rawat inap dan rawat jalan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Unhas Makassar dengan menggunakan 60 penderita trombositopenia autoimun usia 18 – 70 yang terdiagnosis oleh klinisi (Dokter penanggung jawab perawatan) sebagai trombositopenia autoimun dan memenuhi kriteria penelitian. Uji statistik menggunakan uji *Independent sample t-test* dan *uji Mann-Whitney test*, dimana hasil dianggap signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Subyek penelitian terdiri atas 30 subyek (50%) kelompok ITP primer dan 30 subyek (50%) kelompok ITP sekunder. Subyek terdiri atas 24 laki-laki (30%) dan 36 perempuan (60%). Rentang usia subyek berkisar 19 – 69 tahun dengan rerata ($43,73 \pm 17,48$), Kadar TPO lebih tinggi pada ITP sekunder ($79,03 \pm 114,36$) dari ITP primer ($76,35 \pm 85,88$), Kadar TPO pada derajat trombositopenia ditemukan nilai tertinggi pada derajat III (59,47) dari pasien ITP Primer dan sekunder, Kadar TPO lebih tinggi pada ITP sekunder derajat III (131,85) dari ITP primer derajat III (94,19). Hubungan kadar TPO terhadap derajat trombositopenia pada pasien ITP Primer dan sekunder didapatkan nilai $P = 0,308$ (bermakna jika nilai $P = < 0,05$)

Kesimpulan: Kadar TPO meningkat pada ITP sekunder dari ITP primer. Kadar trombopoietin lebih tinggi pada derajat III kelompok ITP primer dan sekunder. Tidak ada hubungan bermakna antara kadar TPO dengan derajat trombositopenia pada pasien autoimun primer dan sekunder

Kata Kunci: ITP, TPO, derajat trombositopenia.

ABSTRACT

Antariksa Putra, Analysis of Thrombopoietin Based on Degree of Thrombocytopenia in Primary and Secondary Autoimmune Thrombocytopenia Patients

Background: Autoimmune thrombocytopenia is one of the platelet disorders that can be found in children and adults. The lower the platelet count, the higher the risk of bleeding. The pathomechanism of autoimmune thrombocytopenia consists of primary and secondary autoimmune thrombocytopenia. Incidence in women is more than men (3:1). The etiology of ITP was initially believed to be due to the antigen-antibody binding complex that causes platelet destruction. Excessive destruction causes the body's thrombopoietin can not normalize the number of platelets. Thrombopoietin (TPO) is a liver protein hormone that controls megakaryocyte differentiation and platelet production. TPO itself is a glycoprotein that regulates thrombopoiesis, namely the production of platelets. In the state of thrombocytopenia there is an increase in plasma TPO levels due to reduced binding of thrombopoietin by platelets.

Methods: This research was conducted in the inpatient and outpatient units of RSUD Dr. Wahidin Sudirohusodo and RSP Unhas Makassar using a cross-sectional design on 60 thrombocytopenia patients with suspected autoimmune causes aged 18-70 years who were diagnosed by clinicians as thrombocytopenia with suspected autoimmune causes and met the study criteria. Statistical test using Independent sample t-test and Mann-Whitney test, where the results are considered significant if the p-value <0.05.

Results: The research subjects consisted of 30 subjects (50%) in the primary ITP group and 30 subjects (50%) secondary ITP group. Subjects consisted of 24 men (30%) and 36 women (60%). The age range of the subjects ranged from 19 to 69 years with a mean (43.73±17.48), TPO levels in the highest degree of thrombocytopenia were found in grade III (59.47), TPO levels were higher in secondary ITP (79.03 ±114 ,36) and primary ITP (76.35±85.88), TPO levels were higher in secondary ITP grade III (131.85) and primary ITP (94.19). Level I TPO levels were higher in secondary ITP 46.27 (80.45±112.17) with p=0.848. Level II TPO levels were higher in secondary ITP 45.75 (54.67±34.73) with p=0.338. Class III TPO levels were higher in secondary ITP 84.96 (131.85±106.86) with p=0.345. Class IV TPO levels were higher in secondary ITP 42.67 (131.84±187.54) with p=0.908.

Conclusion: Most ITP subjects are female. Thrombopoietin levels increased in grade III secondary ITP group.

Keywords: ITP, TPO, degree of thrombocytopenia.

DAFTAR ISI

PRAKATA	i
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus.....	5
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Trombositopenia Autoimun	7
1. Definisi	7
2. Epidemiologi	8

3. Etiologi.....	9
4. Patofisiologi.....	10
5. Manifestasi Klinis.....	12
6. Diagnosis.....	13
B. Trombopoietin	14
1. Definisi Dan Sejarah.....	14
2. Struktur dan Produksi.....	16
3. Aktivasi TPO	18
C. Trombopoiesis	19
1. Proses Trombopoiesis.....	19
2. Sistem Trombopoiesis.....	20
D. Trombosit	21
1. Struktur Trombosit.....	21
2. Produksi Trombosit.....	23
3. Fungsi Trombosit.....	25
E. Hubungan Kadar TPO Dengan Trombositopenia Pada ITP	27
BAB III.....	29
KERANGKA PENELITIAN.....	29
A. Kerangka Teori	29
B. Kerangka Konsep	30
BAB IV.....	31
METODE PENELITIAN.....	31
A. Desain Penelitian	31

B. Tempat dan Waktu Penelitian	31
1. Tempat Penelitian.....	31
2. Waktu Penelitian.....	31
C. Populasi Penelitian	32
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	32
E. Perkiraan Besar Sampel	32
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
1. Kriteria Inklusi.....	33
2. Kriteria Eksklusi.....	33
G. Izin Subyek Penelitian	34
H. Cara Kerja	34
1. Alokasi Subyek.....	34
2. Cara Penelitian.....	34
I. Prosedur Pemeriksaan	35
J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	40
K. Metode Analisis	40
L. Skema Alur Penelitian	41
BAB V	43
HASIL DAN PEMBAHASAN	43
A. Hasil Penelitian	43
B. Pembahasan	49
C. Ringkasan Hasil Penelitian	58
BAB VI	59

PENUTUP	59
A. Simpulan	59
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Karakteristik Subyek Penelitian	44
2. Analisis Kadar TPO pada ITP Primer dan Sekunder	44
3. Analisis Kadar TPO Berdasarkan Derajat Trombositopenia	45
4. Analisis Kadar TPO Derajat I	45
5. Analisis Kadar TPO Derajat II	45
6. Analisis Kadar TPO Derajat III	46
7. Analisis Kadar TPO Derajat IV	47

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Glikoprotein IIb/IIIa Sebagai Reseptor Terhadap Fibrinogen	7
2. Mekanisme Disregulasi Imun pada ITP	12
3. Aktivasi Reseptor TPO	18
4. Fisiologi Trombopoietin (TPO)	18
5. Sistem Trombopoiesis	20
6. Struktur Trombosit	22
7. Regulasi Trombopoietin	26
8. Differensiasi Megakaryosit	28
9. Kadar TPO Pada Derajat Trombositopenia	44
10. Kadar TPO pada ITP Primer dan Sekunder.....	45
11. Kadar TPO pada Derajat Trombositopenia ITP Primer dan Sekunder.....	48

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosine Diphosphate
APS	: Antiphospholipid Syndrome
APC	: Antigen Presenting Cell
Anti-DsDNA	: Anti double stranded- Deoxyribonucleic Acid
CFU-MK	: Colony Forming Unit - Megakaryocyte
CMV	: Cytomegalovirus
c-MPL	: cytokine myeloproliferatif
DNA	: Deoxyribonucleic acid
ECM	: Extra Cellular Membrane
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FcR-mediated	: Fc Receptor- mediated Glikoprotein
Gp	: Glikoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Syndrome
Ig	: Immunoglobulin
ITP	: Immune Thrombocytopenia Purpura / Immune Thrombocytopenia
IFN- γ	: Interferon- γ / Interferon gamma
IL-1	: Interleukin-1
IL-2	: Interleukin-2
IL-6	: Interleukin-6

IL-11	: Interleukin-11
JAK	: Janus Kinase
L	: Liter
LPS	: Lipopolisakarida
mTNF- α	: Membrane-bound Tumor Necrosis Factor alfa
MDGF	: Megakaryocyte-derived Growth Factor
MHC I/II	: Major Histocompatibility Complex I/II
MPLV	: Mieloproliferatif Leukemia
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cell
PAIg	: Platelet-associated Immunoglobulins
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SLE	: Sistemik Lupus Erythematosus
STAT	: Signal Transducer and acativator of Transcription
sTNF- α	: Soluble Tumor Necrosis Factor alfa
TACE	: TNF- α Converting Enzyme
Th1	: sel T helper 1
Th2	: sel T helper 2
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TMB	: Tetramethylbenzidine
TPO	: Trombopoietin
Treg	: sel T Regulator

vWF : von Willebrand Factor

WHO : World Health Organization

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1.Rekomendasi Persetujuan Etik	66
2. Naskah Penjelasan Persetujuan Subyek Penelitian	67
3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	69
4. Data Penelitian	70

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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

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

Trombositopenia autoimun dapat dijumpai pada semua usia dan jenis kelamin. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO)

tahun 2018, insiden ITP pada orang dewasa sekitar 66 kasus per 1.000.000 kasus pertahun atau sekitar 3.3/100.000 pasien dewasa/tahun. Insiden pada dewasa meningkat seiring dengan bertambahnya usia, antara 18 sampai 65 tahun dan insiden pada perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (3:1). (Silverman, 2019)

Penyakit ITP pada anak diperkirakan terjadi antara 1,9-6,4/100.000 anak setiap tahunnya. ITP pada anak distribusinya hampir sama antara laki-laki (52%) dan perempuan (48%). Puncak prevalensi terjadi pada anak-anak usia 2 hingga 4 tahun. Angka kejadian ITP di Indonesia secara pasti belum dapat diketahui, diperkirakan ada 2-6 kasus per 100.000 setiap tahunnya (Depkes, 2016). Munculnya perdarahan merupakan komplikasi yang serius, terutama perdarahan intrakranial. Angka kematian akibat perdarahan diperkirakan sebesar 1% pada anak-anak dan 5% pada dewasa. Usia tua dan adanya riwayat perdarahan sebelumnya meningkatkan resiko untuk terjadinya perdarahan berat. Remisi spontan dapat terjadi pada lebih dari 80% kasus pada anak-anak tetapi hal ini tidak umum terjadi pada dewasa. (Farid J et al., 2012)

Etiologi dari ITP awalnya diyakini akibat kompleks ikatan antigen antibodi yang menyebabkan destruksi trombosit. (Alvina,2011) Namun semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa etiologi ITP bukan hanya disebabkan oleh ikatan antigen dan antibodi, akan tetapi ada

beberapa mekanisme yang ikut terlibat dalam terjadinya trombositopenia yaitu autoantibodi yang berikatan dengan megakariosit dapat menghambat maturasi dan menyebabkan destruksi megakariosit. Destruksi yang berlebihan menyebabkan trombopoietin tubuh tidak mampu menormalisasi jumlah trombosit. (Zufferey A et al.,2017)

Trombopoetin (TPO) adalah hormon protein hati yang mengontrol diferensiasi megakariosit dan produksi trombosit. TPO sendiri merupakan glikoprotein yang terutama mengatur trombopoiesis yaitu produksi trombosit. (Sila C et al.,2020) Diproduksi secara konstitutif di hati dan secara induktif pada sumsum tulang untuk mendorong proliferasi dan diferensiasi megakariosit dan mempertahankan sel punca hematopoietik. (Kato T, 2016)

Trombopoietin (TPO) memainkan peran sentral dalam patogenesis Idiopatik Trombositopenia Purpura (ITP) karena TPO terikat dan terinternalisasi oleh trombosit dan dihancurkan bersama dengan trombosit dalam sistem makrofag karena limpa bertindak sebagai penyerap TPO maka jumlah trombosit yang berkurang tidak cukup untuk mengimbangi peningkatan produksi di sumsum tulang. (Kato T, 2016)

Penyakit ITP sendiri merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya autoantibodi yang menyerang membran glikoprotein (GP) seperti GPIIb/IIIa dan GPIb/IX yang menyebabkan destruksi trombosit di perifer maupun destruksi megakariosit di sumsum tulang

sehingga pasien mudah mengalami trombositopenia yang sifatnya berulang dan dapat berlangsung kronik. (Pehlivan, 2011). ITP kronik terjadi trombositopenia persisten yang disebabkan oleh autoantibodi yang bersirkulasi dalam trombosit dan mengakibatkan kerusakan trombosit oleh sistem retikuloendotelial. Diasumsikan bahwa tingkat sitokin dengan aktivitas trombopoietik meningkat pada ITP, untuk menganalisis mekanisme regulasi humoral pada pasien ITP, dilakukan pemeriksaan kadar TPO. (Robert S.M et al.,2013).

Pemeriksaan sumsum tulang pasien ITP biasanya normal atau ditemukan peningkatan jumlah Megakariosit, untuk membantu menegakkan diagnosis ITP dilakukan pemeriksaan antibodi antitrombosit yang sudah berkembang sejak tahun 1950, salah satu fase yang dideteksi adalah antibodi spesifik terhadap glikoprotein trombosit dengan cara *modified antigen capture enzyme linked immunosorbent assay* (MACE). (Setiabudy, 2007,Warner M.Kelton,1997)

Penelitian mengenai penurunan jumlah trombosit yang diikuti oleh peningkatan TPO terkait pasien sepsis dengan trombositopenia telah dilakukan di sebelumnya oleh Mansyur dkk yang mengemukakan bahwa trombositopenia pada pasien sepsis dewasa tidak selalu berhubungan dengan kegagalan sumsum tulang, tetapi disebabkan oleh trombositopenia perifer seperti peningkatan penggunaan trombosit yang berlebihan selama sepsis atau toksisitas. (Mansyur A et al,2019)

Penelitian yang menghubungkan kadar trombopoietin berdasarkan derajat trombositopenia pada trombositopenia autoimun primer dan sekunder di Indonesia masih kurang terutama di Makassar sejauh pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan, umumnya kejadian ITP hanya dilaporkan dalam bentuk laporan kasus. Hal ini menjadi beberapa pertimbangan sehingga penulis ingin meneliti kadar trombopoietin berdasarkan derajat trombositopenia pada trombositopenia autoimun primer dan sekunder.

Penelitian ini juga merupakan bagian dari pohon penelitian yang meneliti beberapa sitokin yang berkaitan dengan trombositopenia autoimun, yaitu antara lain $TNF\alpha$, IL-17, IL-1, IL-10, dan hubungan dengan kadar IgG anti platelet antigen.

B. Rumusan Masalah

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

Bagaimana korelasi kadar Trombopoietin (TPO) berdasarkan derajat trombositopenia pada trombositopenia autoimun primer dan sekunder?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan atau kadar rata-rata trombopoietin (TPO) berdasarkan derajat trombositopenia pada trombositopenia autoimun primer dan sekunder.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar TPO pada pasien trombositopenia kausa autoimun primer.
- b. Diketuainya kadar TPO pada pasien trombositopenia kausa autoimun sekunder.
- c. Diketuainya hubungan kadar TPO berdasarkan derajat trombositopenia.
- d. Diketuainya perbedaan kadar TPO pada pasien trombositopenia kausa autoimun primer dan sekunder.

D. Hipotesis

Terdapat korelasi positif dari kadar Thrombopoietin (TPO) berdasarkan derajat trombositopenia pada trombositopenia autoimun primer dan sekunder

E. Manfaat Penelitian

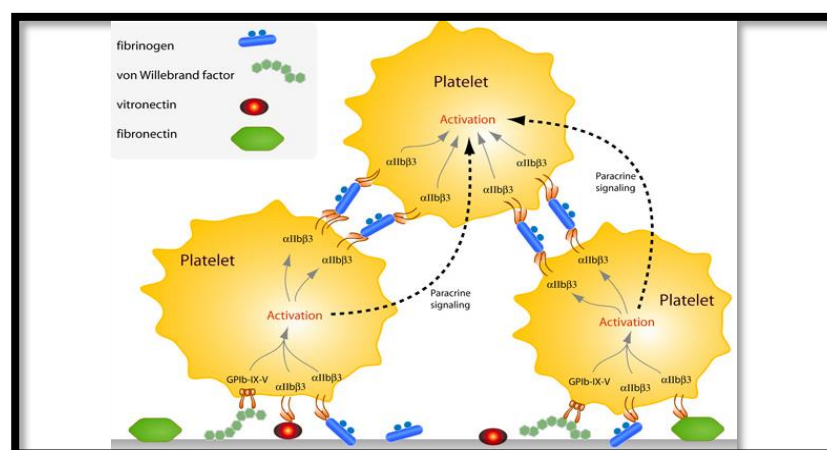
1. Memberikan bahan Informasi kepada klinisi untuk kasus trombositopenia suspek kausa autoimun.
2. Menjadi dasar rekomendasi kebijakan pelayanan laboratorium pada kasus trombositopenia suspek kausa autoimun.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan landasan untuk penelitian-penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan dalam hal diagnosis dan manajemen terapi pada penyakit trombositopenia suspek kausa autoimun.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Trombositopenia Autoimun

1. Definisi

Immune Thrombocytopenia Purpura (ITP) disebut juga *Idiopathic Thrombocytopenia Purpura, morbus Werlhof, morbus maculosus hemorrhagicus* atau *purpura hemorrhagica* dengan karakteristik penurunan jumlah trombosit dalam sirkulasi. Keadaan ini disebabkan oleh adanya autoantibodi anti trombosit terhadap Gp terutama GpIIb-IIIa atau Ib yang menyebabkan peningkatan destruksi trombosit dengan manifestasi perdarahan berupa peteki, purpura (lebam) dan perdarahan pada membran mukosa (Gambar 1). Sensitisasi trombosit oleh autoantibodi menyebabkan trombosit difagosit secara prematur dari sirkulasi oleh makrofag dalam sistem retikuloendotelial terutama di limpa. (Jansen, 2013)



Gambar 1. Glikoprotein IIbIIIa sebagai reseptor terhadap fibrinogen, fibronectin, vitronectin dan von willebrand factor (VWf). (Jansen, 2013)

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

2. Epidemiologi

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

Penyakit ITP dapat terjadi pada anak dan dewasa baik pada laki-laki maupun pada perempuan. Insiden ITP pada anak antara 4-5.3 per 100.000 dengan distribusi hampir sama antara

laki-laki (52%) dan perempuan (48%). (Hoffbrand A.V. 2002) Puncak prevalensi terjadi pada anak-anak usia 2 – 4 tahun. ITP akut pada anak dapat menjadi bentuk kronik (15-20%). *Immune Thrombocytopenia Purpura* diperkirakan terjadi pada 3-4 dari 100.000 dewasa/tahun. Insidennya meningkat pada dewasa seiring dengan bertambahnya usia, antara usia 18 sampai 65 tahun dan pada perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (2,6:1).(Hashemi, 2011)

3. Etiologi

Immune Thrombocytopenia Purpura paling sering menyebabkan trombositopenia pada anak dengan karakteristik jumlah trombosit $<100 \times 10^9/L$. Etiologi dari ITP awalnya diyakini akibat ikatan antigen antibodi kompleks yang menyebabkan destruksi trombosit. Namun semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa etiologi ITP bukan hanya disebabkan oleh ikatan antigen dan antibodi, akan tetapi ada beberapa mekanisme yang ikut terlibat dalam terjadinya trombositopenia yaitu peningkatan rasio Th1 dan Th2 yang memicu pelepasan sitokin inflamasi dan kerusakan trombosit tidak disertai dengan mekanisme kompensasi pembentukan trombosit di sumsum tulang. (Rajasekharan et al, 2012).

Immune Thrombocytopenia Purpura dibedakan menjadi tipe primer dan tipe sekunder. *Immune Thrombocytopenia Purpura*

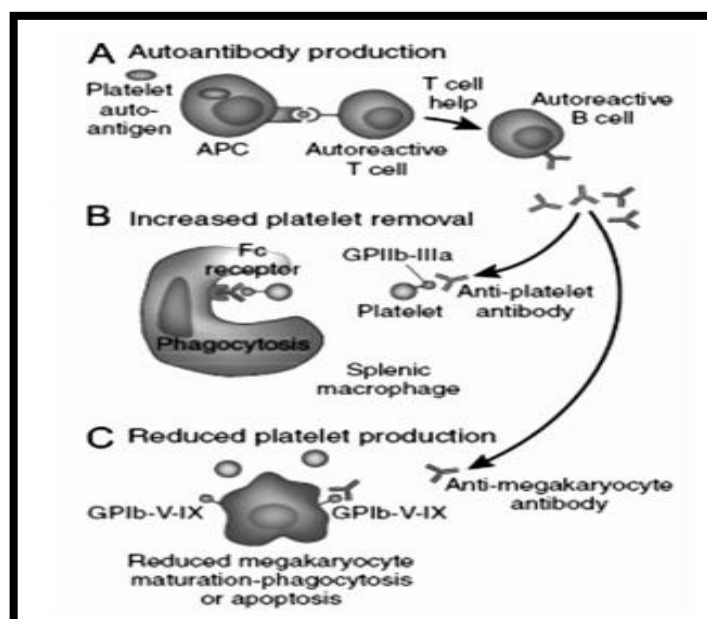
(ITP) primer yaitu suatu kondisi autoimun yang ditandai dengan *isolated thrombocytopenia* (hitung trombosit pada *complete blood count* darah tepi $< 100.000/\mu\text{l}$, parameter lain normal) tanpa disertai keadaan lain yang dapat menyebabkan trombositopenia, sedangkan ITP sekunder adalah semua kondisi trombositopenia *immune-mediated* selain ITP primer. Tipe primer dibedakan lagi menjadi dua bentuk yaitu akut dan kronik. Tipe akut umumnya terjadi pada anak-anak usia 2 sampai 6 tahun dengan angka kejadian yang sama antara laki-laki dan perempuan. Umumnya pada tipe akut akan membaik secara spontan, sedangkan pada tipe kronik dialami umumnya pada orang dewasa dengan angka kejadian lebih tinggi pada perempuan. *Immune Thrombocytopenia Purpura* tipe kronik dapat terjadi dalam kurun waktu lebih dari enam bulan, biasanya mempunyai onset yang tersembunyi dan sering membutuhkan intervensi medis untuk mencegah perdarahan. (Farid J,2012)

4. Patofisiologi

Penyakit ITP merupakan penyakit autoimun yang disebabkan adanya destruksi trombosit abnormal akibat adanya antibodi (*antibody-mediated destruction of platelets*) dan gangguan produksi megakariosit. Penyakit ITP merupakan kelainan akibat disregulasi imun dengan hasil akhir hilangnya toleransi sistem imun terhadap antigen diri yang berada di permukaan trombosit dan

megakariosit. Sel T teraktivasi akibat pengenalan antigen spesifik trombosit pada *antigen presenting cell* (APC) yang kemudian menginduksi ekspansi antigen-spesifik pada sel B. Sel B akan menghasilkan autoantibodi yang spesifik terhadap glikoprotein yang diekspresikan pada trombosit dan megakariosit (Neunert et al, 2013).

Trombosit yang bersirkulasi diikat oleh autoantibodi trombosit kemudian terjadi pelekatan pada reseptor Fc makrofag limpa yang mengakibatkan penghancuran trombosit. Selain itu, terbentuk juga autoantibodi anti megakariosit yang mengurangi kemampuan megakariosit untuk menghasilkan trombosit (Gambar 2). Terjadi produksi autoantibodi yang meningkatkan penghancuran trombosit oleh makrofag di limpa dan menurunnya produksi trombosit akibat antibodi anti-megakariosit. (Sari, 2018).



Gambar 2. Mekanisme Disregulasi Imun pada ITP (Sari, 2018)

5. Manifestasi Klinis

Pasien ITP mempunyai gambaran klinis yang khas, yaitu terjadi perdarahan kulit seperti hematom dan petekiae. Sebanyak 75% pasien datang dengan jumlah trombosit $<20.000/uL$. Sebagian besar kasus pada anak (hampir $2/3$ kasus) mempunyai riwayat penyakit infeksi yang terjadi 4 minggu sebelumnya. Pemeriksaan fisis juga hanya ditemukan perdarahan kulit akibat trombositopenia. Gambaran darah tepi menunjukkan jumlah trombosit rendah tanpa sel blast. (Breakey, 2011). Frekuensi komplikasi ITP pada anak hanya 0,2% atau 1 per 500 kasus. Komplikasi perdarahan intrakranial terjadi pada jumlah trombosit $<10.000/uL$. Komplikasi perdarahan berat hanya terjadi pada 3% kasus ITP dengan jumlah trombosit $<20.000/uL$ berupa epistaksis, melena, menorrhagia dan/atau perdarahan intrakranial yang membutuhkan perawatan dan/atau transfusi darah. Bahkan, penelitian lain menemukan bahwa hanya 3 dari 505 kasus (0,6%) yang mengalami perdarahan hebat. (Neunert et al, 2013). Kausa perdarahan lain telah disingkirkan.

Penelitian Yohmi dkk di RSCM (2007) mendapatkan gambaran klinis ITP adalah lebih sering terjadi pada anak laki-laki (1,9 : 1), rerata usia 4,78 tahun. Komplikasi perdarahan yang terjadi adalah petekiae (89%), epistaksis (18%), perdarahan mukosa mulut (12%), perdarahan subkonjungtiva (8%), hematemesis/melena (6%), hematuria (5%). Penelitian di Amerika Serikat mendapatkan

gambaran klinis ITP, yaitu 52% anak laki-laki, terutama usia 2-5 tahun (37,6%). Komplikasi perdarahan yang terjadi adalah epistaksis (8,4%), hematuria (2,3%), menoragia (2,6%), perdarahan saluran cerna (2,2,%), perdarahan intrakranial (0,3%). Sebagian besar tanpa perdarahan yang berat (85,8%). Penelitian Tarantino dkk (2016) juga mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda. Komplikasi perdarahan berat yang terjadi pada pasien ITP anak yaitu perdarahan intrakranial (0,6%), perdarahan saluran cerna (0,4%), dan hematuria (1,3%). Delapanpuluh lima persen pasien ITP anak tidak mengalami perdarahan. (Sari, 2018).

6. Diagnosis

Diagnosis ITP ditegakkan setelah penyebab trombositopenia lain dapat disingkirkan. Beberapa infeksi perlu disingkirkan seperti HIV, Hepatitis C, *Helicobacter pylori*, dan *Cytomegalovirus* (CMV). Kecurigaan ke arah keganasan dan pengaruh obat seperti valproat, heparin juga harus disingkirkan. Pemeriksaan antibodi antifosfolipid dan *lupus anticoagulant* harus diperiksa bila gejala ITP menjadi persisten/kronik. (McGuin et al, 2016)

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis, biasanya pasien datang dengan keluhan adanya perdarahan yang terjadi secara tiba-tiba. lamanya perdarahan dapat membantu untuk membedakan ITP akut dan kronik, serta tidak terdapatnya gejala sistemik untuk

menyingkirkan ITP bentuk sekunder dan diagnosis lain. Pada anamnesis perlu ditanyakan mengenai riwayat penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan trombositopenia. Pada pemeriksaan fisis didapatkan perdarahan mukosa (petekie, purpura, perdarahan konjungtiva, dan perdarahan selaput lendir yang lain). Tidak ditemukan adanya splenomegali dan limfadenopati dapat mendukung penegakan diagnosa ITP. Pemeriksaan darah rutin ditemukan adanya trombositopenia dengan hasil pemeriksaan darah rutin yang lain normal. Pemeriksaan darah tepi diperlukan untuk menyingkirkan pseudotrombositopenia dan kelainan hematologi yang lain. (Rodehiero, 2009).

Diagnosis ITP adalah diagnosis yang bersifat eksklusi yaitu setelah penyebab trombositopenia lain disingkirkan, baik pada anak maupun dewasa. Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisis saat pertama kali datang adalah kombinasi *diagnostic tool* yang paling penting. Gambaran atipikal pada pasien harus menjadi petunjuk bagi klinisi dalam pendekatan diagnosis. (Anoop,P.2012).

B. Trombopoietin

1. Definisi

Istilah trombopoietin pertama kali diciptakan pada tahun 1958 untuk menggambarkan pengatur utama produksi trombosit. Dorongan utama untuk penemuan trombopoietin terjadi pada tahun

1986 melalui identifikasi virus leukemia mieloproliferatif (MPLV), yang menginduksi ekspansi besar sel hematopoietik. Onkogen virus yang bertanggung jawab dikarakterisasi pada tahun 1990 dan homolog selulernya dikloning pada tahun 1992. (Kaushansky K, 2016)

Berdasarkan adanya dua salinan motif reseptor sitokin hematopoietik dan kemampuan untuk memadukan reseptor c-Mpl dan IL-4 untuk memberi sinyal dalam sel yang bergantung pada faktor, c-Mpl dengan jelas mengkodekan reseptor faktor pertumbuhan, tetapi ligannya tidak diketahui. Dengan menggunakan tiga strategi yang berbeda, empat kelompok terpisah mampu mengkloning DNA pelengkap untuk hormon yang sesuai dan melaporkan hasilnya pada tahun 1994. Gen untuk trombopoietin mengkode polipeptida 36 kDa, yang juga diperkirakan sebagian besar dimodifikasi pasca-translasi, menghasilkan protein sekitar 50 hingga 70 kDa. (Kaushansky K, 2016)

Trombopoietin (TPO) merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi khususnya didalam hati dan ginjal, yang berfungsi meregulasi produksi trombosit oleh sumsum tulang dan diferensiasi megakariosit, sehingga sel sumsum tulang akan membentuk trombosit yang banyak. (Kato T, 2016). TPO adalah suatu sitokin dan regulator utama dalam pembentukan trombosit, dihasilkan terutama pada sel hepatosit (95% mRNA hati fetus manusia), sedikit pada

ginjal, paru, sumsum tulang dan otak. (Eva-Maria W, 2002) TPO bekerja dengan cara menstimulasi megakariositopoiesis dan maturasi trombosit. Trombosit matur berperan penting dalam regulasi kadar trombopoietin plasma. Trombosit mempunyai reseptor terhadap trombopoietin (c-mpl) dan memomobilisasi trombopoietin dari plasma. Konsentrasi TPO normal pada orang sehat mempunyai rentang cukup besar yaitu 20 – 240 pg/ml serum. Trombopoietin mempengaruhi pertumbuhan megakariosit mulai dari sel induk sampai produksi trombosit. Sitokin-sitokin lain (IL-1,IL-6, dan IL-11) juga mempengaruhi produksi trombosit pada berbagai tingkat, kemungkinan bekerja sinergi dengan trombopoietin. (Schafer AI,2001). Pada keadaan trombositopeni, terjadi peningkatan kadar trombopoietin plasma karena berkurangnya pengikatan trombopoietin oleh trombosit. Peningkatan kadar TPO plasma ini akan merangsang megakariopoiesis. Sebaliknya pada keadaan trombositosis, deplesi plasma akan menurunkan megakariopoiesis. Mekanisme regulasi ini mengatur produksi trombosit. (Schafer AI,2001)

Trombopoietin (TPO) memainkan peran utama dalam patogenesis Idiopatik Trombositopenia Purpura (ITP) dan terjadi dengan kondisi trombositopenia yang dimediasi kekebalan lainnya, karena TPO terikat dan terinternalisasi oleh trombosit, dihancurkan bersama dengan trombosit yang cepat dalam sistem makrofag,

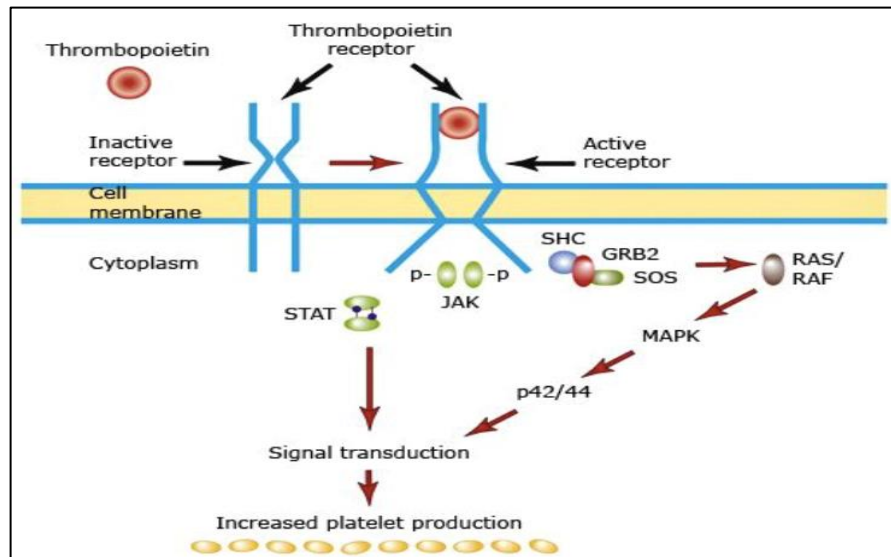
karena limpa bertindak sebagai penyerap TPO, jumlah trombosit yang berkurang tidak cukup untuk mengimbangi peningkatan produksi di sumsum tulang. (Von Dem Boon et al, 2002)

Trombopoietin (TPO) dengan sinonim megakaryocyte-derived growth factor (MDGF) merupakan faktor pertumbuhan hematopoiesis yang berperan penting dalam trombopoiesis dan megakariositopoiesis normal. Thrombopoietin disintesa terutama di hati dan di sekresikan ke sirkulasi tanpa bentuk cadangan, diperkirakan jumlah relatif produksi TPO oleh hati antara 62% hingga 100%. Trombopoietin bekerja pada sel progenitor hematopoietik dengan meningkatkan pool sel yang bertanggung jawab terhadap pertumbuhan sel megakariosit dan turunannya. (David JK, 2013)

Trombopoietin berikatan dengan reseptornya dan mengaktifkan jalur JAK (janus kinase) dan STAT (Signal transducer and activator of transcription) yang selanjutnya menstimulasi pertumbuhan megakariosit dan produksi trombosit. Pada keadaan fisiologis, TPO secara konstan diproduksi dan memasuki sirkulasi, ketika TPO berikatan dengan reseptor TPO di megakariosit dan trombosit, kemudian TPO akan masuk dan dihancurkan. (Kaushansky K, 2002). Pada situasi dimana produksi produksi trombosit menurun atau massa megakariosit menurun, kadar TPO disirkulasi akan meningkat dalam usaha untuk meningkatkan produksi trombosit. Tidak ada sistem sensor oleh massa trombosit

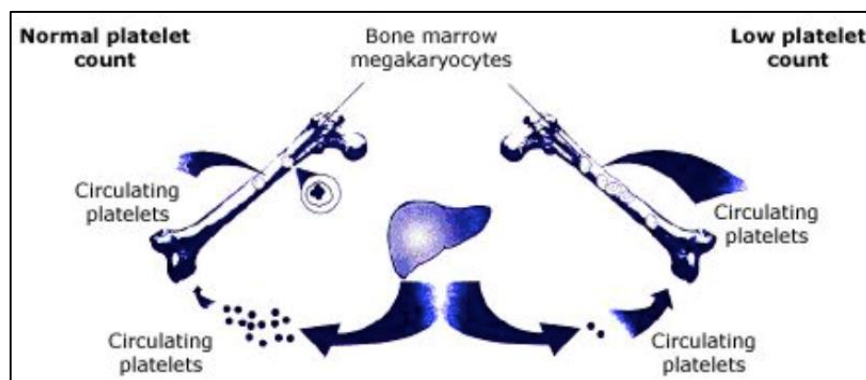
sebagaimana massa eritrosit mengatur produksi eritropetin di ginjal.

(David J K,2009)



Gambar 3 . Aktivasi reseptor TPO (David J K,2009)

TPO diperlukan untuk kelangsungan hidup sel punca. Anak-anak dan hewan yang lahir tanpa TPO atau reseptor TPO adalah kondisi trombositopenia saat lahir dan berkembang menjadi pansitopenia dari waktu ke waktu. (David JK, 2013).



Gambar 4 : Fisiologi Trombopoietin (TPO). (David J K,2009)

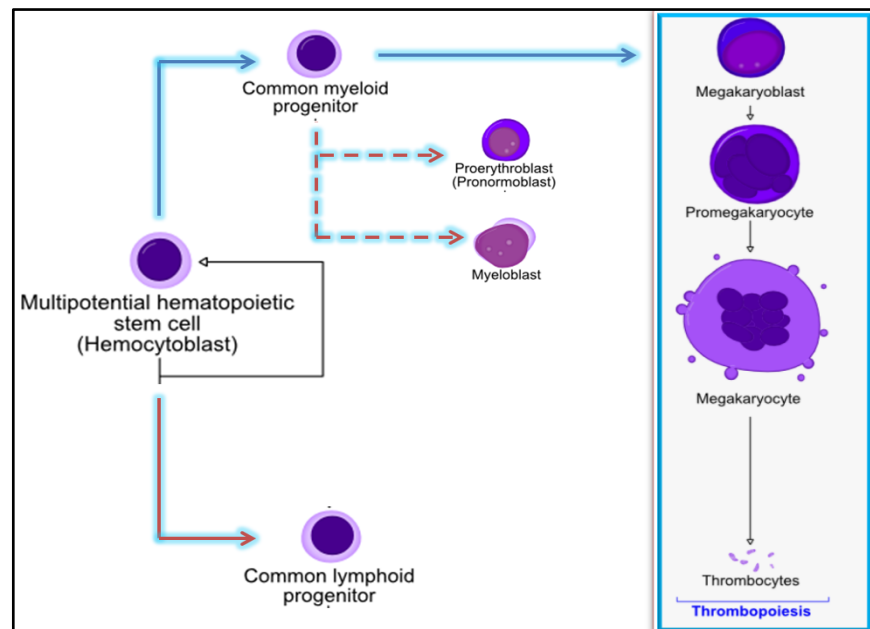
Mekanisme dimana trombopoietin (TPO) (gambar 4) mengatur produksi trombosit dari megakariosit. TPO (panah besar

menunjukkan konsentrasi relatif) diproduksi oleh hati dengan kecepatan konstan dan memasuki sirkulasi. Sisi kiri: Jika jumlah trombosit normal, reseptor TPO berafinitas tinggi pada trombosit membersihkan sebagian besar TPO dan menghasilkan konsentrasi TPO plasma normal, memberikan stimulasi basal megakariosit sumsum tulang dan laju normal produksi trombosit. Sisi kanan: Ketika produksi platelet dan jumlah platelet rendah, pembersihan keseluruhan TPO menurun, meningkatkan konsentrasi TPO plasma dan meningkatkan produksi megakariosit dan platelet secara berurutan. (David J K,2009)

C. Trombopoiesis

Trombopoiesis merupakan proses pembentukan dan perkembangan trombosit yang berlangsung di sumsum tulang. Proses ini dipengaruhi oleh hormon trombopoietin, dan diatur oleh faktor trombopoetik, yaitu trombopoietin (TPO), karena hormon ini sel myeloid berkembang menjadi colony forming unit-megakaryosite (CFU-MK) yang kemudian akan berkembang lebih lanjut menjadi sel-sel prekursor trombopoiesis yaitu megakarioblas. (Eva-Maria W, 2002)

TPO menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi megakariosit dengan lintasan megakariopoiesis yang menuju pada produksi trombosit. Maturasi trombosit dimulai dari sel stem, lalu menjadi megakarioblast, kemudian promegakariosit, lalu megakariosit dan terbentuklah trombosit. Kelangsungan hidup trombosit hanya sekitar 10 hari, kemudian trombosit yang tidak lagi berfungsi akan dihancurkan oleh limpa. (Baridi, 2018) Diperkirakan bahwa satu sel megakariosit mampu membentuk 1000 hingga 3000 fragmen. Tiap fragmen akan ditutupi oleh membran plasma dan membentuk trombosit atau platelet. Trombosit yang lepas dari megakariosit di sumsum tulang selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah. (Eva-Maria W, 2002)



Gambar 5 . Sistem Trombopoiesis (Tortora J gerard, 2009)

Terdapat 3 mekanisme regulasi trombopoietin dalam mengatur produksi trombosit. Pertama, pada kondisi jumlah trombosit yang tinggi, trombosit yang memiliki afinitas tinggi terhadap trombopoietin akan mengikat trombopoietin sehingga menurunkan jumlah trombopoietin dalam darah yang akan menurunkan produksi trombosit di sumsum tulang (*autoregulatory loop*). Kedua, pada kondisi trombositopenia berat, sel hati akan meningkatkan memproduksi trombopoietin sehingga merangsang peningkatan produksi dari trombosit dalam sumsum tulang. Ketiga, pada kondisi inflamasi, jumlah IL-6 mengalami peningkatan yang memicu peningkatan transkripsi trombopoietin di hati dan pada akhirnya merangsang peningkatan produksi trombosit. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

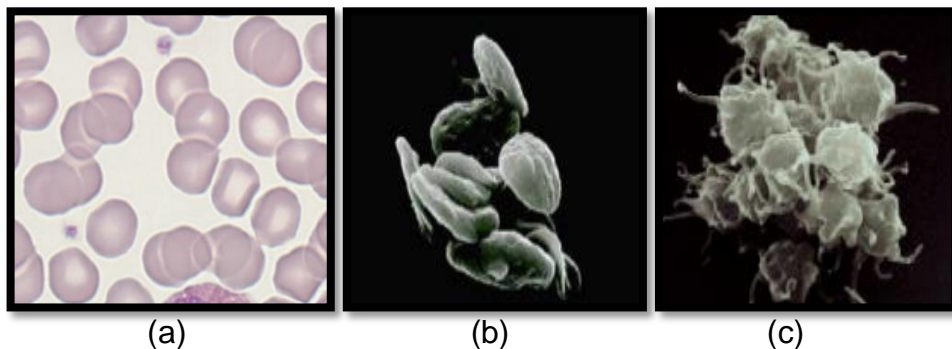
D. Trombosit

1. Struktur trombosit

Trombosit atau *platelet* adalah keping darah atau lempeng darah yang tidak berinti atau *anuclear* dengan ukuran diameter 2-3 μm (20% dari diameter eritrosit) dan volume 7-8fl. Trombosit memiliki permukaan yang tidak teratur, bercak biru muda dan mengandung sejumlah butiran *azurophilic* kecil yang biasanya terkonsentrasi di tengah (gambar 6.a). Trombosit diproduksi dari sel sumsum tulang yang disebut megakariosit. Megakariosit menjalani

proses fragmentasi sitoplasma yang menghasilkan lebih dari 1.000 trombosit per megakariosit. (Neunert C, 2011).

Studi mikroskop elektron telah mengungkapkan bahwa trombosit yang tidak teraktivasi (istirahat) berbentuk seperti cakram bikonveks (gambar 6.b), memiliki permukaan yang berbelit-blit dan mengandung mitokondria, granula, dua sistem membran sitoplasma (sistem kanalikuli yang terhubung ke permukaan dan sistem tubular yang padat), mikrofilamen, mikrotubulus dan banyak molekul glikogen (Gambar 6.c). (Wickramasinghe SN., et al., 2011)



Gambar 6.(a)Trombosit matur, (b)Trombosit tidak aktif, (c)Trombosit teraktivasi (Therm H et al, 2014)

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

membran melalui filamen. Trombosit mempunyai bentuk retikulum endoplasma spesifik, yang dikenal sebagai sistem *tubular dense*. Sistem ini terutama mensintesis A2 tromboksan yang memainkan peran penting dalam reaksi pelepasan granula platelet. (Wickramasinghe SN et al, 2011)

2. Produksi trombosit

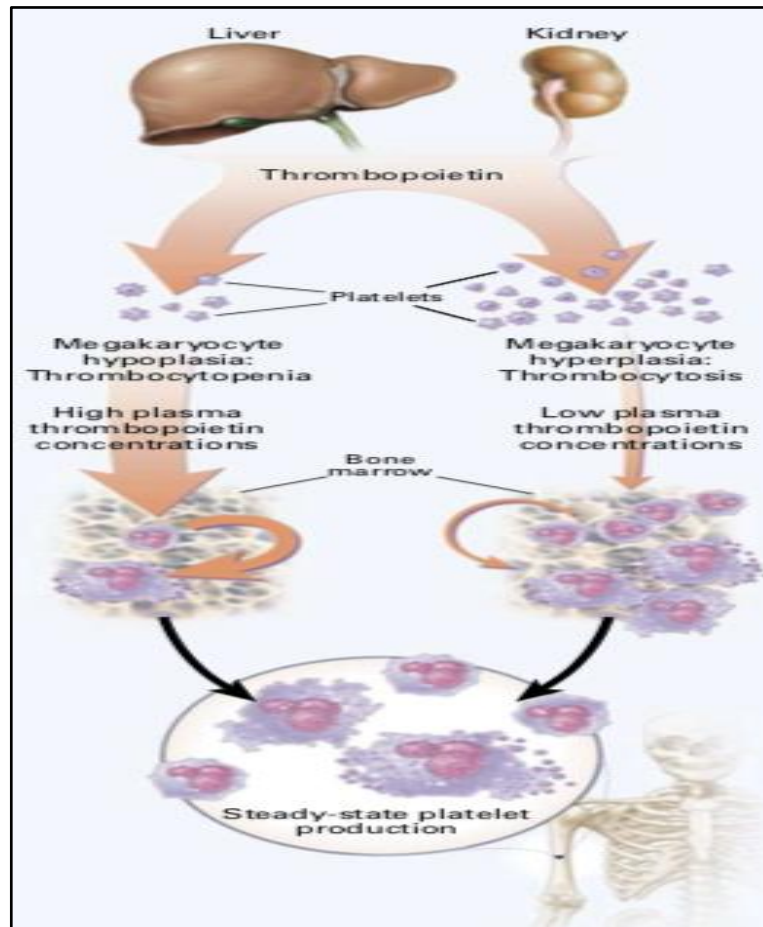
Trombosit merupakan bagian dari fragmentasi sitoplasma megakariosit / metamegakariosit yang bersirkulasi dalam darah dan memiliki peranan penting dalam hemostasis. Megakariosit berasal dari *hematopoietic progenitor cell* yang berdiferensiasi menjadi megakariosit di sumsum tulang dibawah pengaruh hormon trombopoietin. Megakariosit memiliki ukuran yang sangat besar (50 kali ukuran eritrosit) sehingga tidak dapat melewati sinusoid sumsum tulang sehingga dibentuk *platelet processes* kecil agar dapat melewati sinusoid sumsum tulang dan memasuki pembuluh darah membentuk trombosit. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

Jumlah normal trombosit sebanyak 150.000-400.000 / μL darah. Trombosit dapat bertahan selama 10 hari dalam darah. Sebanyak 1/3 dari seluruh trombosit disimpan dalam limpa dan 2/3 beredar dalam darah. Peningkatan kebutuhan 10 kali dari normal akan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi

trombosit yang disregulasi oleh trombopoietin. (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

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

Penurunan produksi trombosit dapat diinduksi oleh rendahnya trombopoietin, hipoplasia sumsum tulang dan adanya mikroorganisme yang menyerang sumsum tulang. Hal tersebut menyebabkan ketidak mampuan sumsum tulang dalam memproduksi trombosit sehingga terjadi penurunan jumlah megakariosit dalam sumsum tulang dan menyebabkan trombositopenia. Faktor-faktor yang meningkatkan destruksi trombosit paling sering disebabkan oleh proses imunologi yaitu trombositopenia autoimun yang terjadi kerusakan platelet (trombosit) akibat pengaruh antibodi. (Kaushansky K, 1998)



Gambar 7. Regulasi Trombopoietin (Kaushansky K, 1998)

3. Fungsi Trombosit

Trombosit memainkan peran penting dalam mekanisme hemostasis. Ketika sel-sel endotel dinding pembuluh darah rusak dan trombosit keluar kemudian melekat pada jaringan konektif subendotelial (membran basal dan mikrofibrin non-kolagen) melalui *von Willebrand factor* (vWF) yang melekat pada reseptor spesifik pada membran trombosit, GP Ib-IX. Adhesi ini membutuhkan ion kalsium. (Wickramasinghe SN., et al., 2011).

Trombosit juga dapat melekat pada kolagen melalui reseptor membran spesifik lainnya. Adhesi diikuti dalam hitungan detik oleh transformasi lempeng dari bentuk diskoid aslinya menjadi bola berduri (proses reversibel yang potensial) dan dalam beberapa menit diikuti dengan pelepasan isi granula trombosit / reaksi pelepasan. Reaksi pelepasan dapat dimediasi melalui *thromboxane* A₂ yang disintesis platelet dari asam arachidonic yang dilepaskan dari membran fosfolipid (konversi asam arakidonat menjadi thromboxan A₂ membutuhkan enzim siklo-oksigenase dan sintase thromboxan). Awalnya, *dense bodies* dilepaskan; dengan stimulasi yang lebih kuat, beberapa granula α juga dilepaskan. ADP dilepaskan dari *dense bodies*, dan trombin yang dihasilkan oleh aktivasi kaskade pembekuan, menyebabkan interaksi trombosit lain dengan trombosit adheren (yang disebut agregasi trombosit sekunder). (Jay-yi Tan, 2012; Wickramasinghe SN., et al., 2011)

Agregasi yang diinduksi oleh ADP (oleh adrenalin dan kolagen) didahului oleh perubahan membran sel yang membentuk ikatan *calcium-dependent* dari fibrinogen terhadap reseptor platelet spesifik pada membran (GP IIb-IIIa); molekul fibrinogen menghubungkan trombosit yang berdekatan. Agregasi juga dapat dimediasi oleh pengikatan vWF dan vitronektin pada GP IIb-IIIa.. Proses agregasi sekunder berlanjut sampai terbentuk *plug* (sumbat) trombosit menutup pembuluh darah yang rusak / luka.

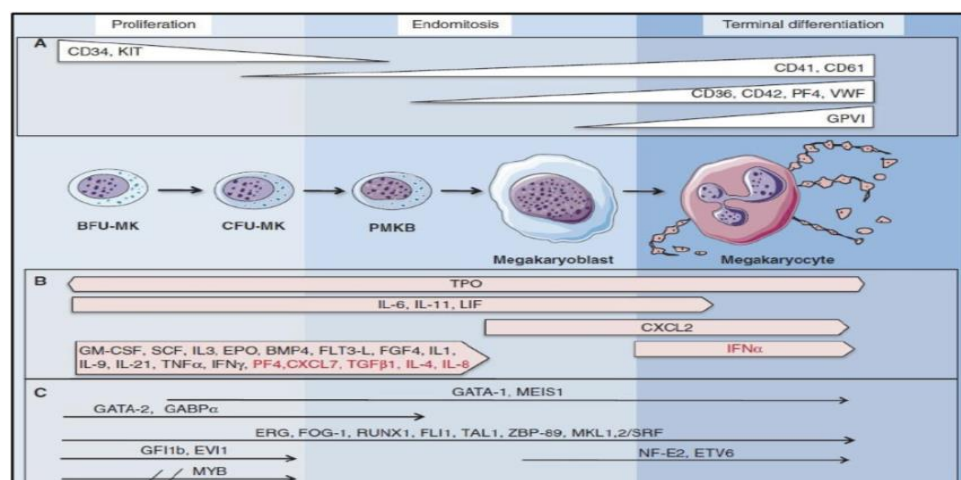
Selanjutnya, pembentukan bekuan sekitar plug trombosit, bekuan dimulai oleh *Tissue Factor* / TF-VIIa complex ; TF diekspresikan dan faktor VII diaktifkan di lokasi cedera. Fosfolipid membrane trombosit, TF 3 pada platelet agregat memainkan peran dalam pembentukan bekuan ini. (Jay-yi Tan, 2012; Wickramasinghe SN., et al.,2011)

E. Hubungan Kadar TPO dengan Trombositopenia Pada Trombositopenia Autoimun

Trombositopenia yang terjadi pada ITP baik itu primer ataupun sekunder diketahui salah satu faktor yang mempengaruhi adalah adanya stimulus inflamasi atau situasi yang menimbulkan respon inflamasi seperti infeksi, obat-obatan dan keganasan mengubah glikoprotein trombosit menjadi autoantigen yang memicu respons imun. Sel B autoreaktif yang teraktivasi akan mengenali GP trombosit dan memulai produksi autoantibodi IgG yang menghancurkan trombosit dan megakariosit melalui respons humoral (humoral immunity). Makrofag yang diaktifkan akan mempresentasikan autoantigen trombosit ke sel T sitotoksik dan mengaktifkannya serta menginduksi kerusakan trombosit yang dimediasi oleh respons selular (selular immunity) (Perera,2014)

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa megakariopoiesis secara langsung mengalami destruksi oleh

neutrofil dan makrofag meskipun kadar TPO plasma normal atau sedikit meningkat disertai dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi. (Khodadi, 2016) Penyebab penurunan kadar TPO ini masih belum jelas, tetapi TPO dapat terdegradasi seiring dengan meningkatnya kerusakan platelet (trombosit) yang mengandung antibody. Megakariosit akan dikenal oleh autoantibodi anti-platelet yang mengikat GPIb dan GPIIb/IIIa, dan ini menginduksi perubahan morfologis dan fisiologis trombosit muda. Megakariosit yang belum matang (immatur) akan mengalami kerusakan dan mengalami apoptosis berkontribusi terhadap patofisiologi penyakit. Megakariosit mengalami proliferasi, endomitosis dan diferensiasi terminal. Peranan imunomodulator dan proliferasi sel T CD8 akan mempengaruhi produksi sumsum tulang secara langsung dan meningkatkan perkembangan penyakit akibat degradasi trombosit dan trombopoiesis yang tidak efisien. (Zufferey A,2017)



Gambar 8. Diferensiasi Megakaryosit (William Vaichenker, et al 2019)