

**TROMBOSITOPENIA SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK
PADA PENDERITA YANG DIRAWAT DI PERAWATAN
INTENSIF**

***Thrombocytopenia As Prognostic Marker in Patients
Admitted in PICU***

ANDI RISMAWATY DARMA



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**TROMBOSITOPENIA SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK
PADA PENDERITA YANG DIRAWAT DI PERAWATAN
INTENSIF**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

ANDI RISMAWATY DARMA

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDY BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

TESIS

TROMBOSITOPENIA SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK PADA PENDERITA YANG DIRAWAT DI PERAWATAN INTENSIF

Disusun dan diajukan oleh :

ANDI RISMAWATY DARMA

Nomor Pokok : P1507208046

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 3 JuNI 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)
Ketua Sekertaris

Ketua Program Studi Biomedik

Direktur Program
Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian :Trombositopenia sebagai faktor prognostik pada penderita yang dirawat di perawatan intensif

Nama : dr. Andi Rismawaty Darma

Nomor Pokok : P1507208046

Program Studi : Biomedik

Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Makassar, 3 Juni 2013

Menyetujui

Komisi Penasehat,

Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)

Mengetahui,

Ketua Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)

NIP. 195202923 197903 1 003

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Rismawaty Darma
No.Stambuk : P1507208046
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis
Terpadu Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Juni 2013

Yang menyatakan,

Andi Rismawaty Darma

ABSTRAK

Pendahuluan. Trombositopenia merupakan salah satu gejala yang sering ditemukan pada anak sakit berat dan kelainan laboratorium yang umum ditemukan. Adanya kaitan antara trombositopenia dengan perdarahan yang dapat menyebabkan kematian pada anak yang dirawat di PICU maka dibutuhkan satu studi yang lebih lanjut tentang *outcome* trombositopenia anak yang dirawat di PICU. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi trombositopenia sebagai faktor prognostik pada pasien yang dirawat di perawatan intensif.

Metode. Desain penelitian ini adalah kohort prospektif. Data berasal dari anak yang dirawat di PICU RSUP dr Wahidin Sudirohusodo dari bulan september 2011 sampai Desember 2011. Subjek diikuti sampai terjadi *outcome*.

Hasil. Dari penelitian ini didapatkan 50 sampel penderita, 33 penderita membaik dan 17 penderita meninggal. Pada saat awal masuk perawatan jumlah penderita trombositopenia berat yang mengalami perdarahan gastrointestinal adalah 9 (47,4%) anak. Sementara jumlah penderita trombositopenia tidak berat yang mengalami perdarahan gastrointestinal adalah 7 (22,6%), didapatkan hubungan jumlah trombosit saat awal masuk perawatan dengan perdarahan gastrointestinal secara statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,68$ ($p > 0,05$). Hubungan jumlah trombosit setelah 24 jam dan 48 jam

dengan perdarahan gastrointestinal secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna dengan masing-masing nilai p 0,04,OR 5,6 (95% CI 1,1661-19,336) dan 0,001 ($p<0,05$),OR 9,8 (95% CI 2,340-41,194). Jumlah penderita trombositopenia tidak berat yang membaik 23 (74,2%) anak dan meninggal 8 (26,7 %) anak, jumlah penderita trombositopenia berat yang membaik 10 (52,6 %) anak dan meninggal 8 (26,7%) anak. Hubungan jumlah trombosit setelah 24 dan 48 jam dengan kejadian meninggal secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna yaitu pada pasien dengan jumlah trombosit $\leq 50000/\text{mm}^3$ dibandingkan dengan jumlah trombosit $> 50000/\text{mm}^3$ dengan masing-masing nilai p 0,022,OR 2,7 (95% IK 1,046-7,325) dan 0,002 ($p<0,05$), ,OR 5,4 IK 95% 1,388-21,252).

Kesimpulan. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa *outcome* meninggal penderita dengan trombositopenia berat lebih tinggi daripada penderita dengan trombositopenia tidak berat setelah 24 jam dan 48 jam perawatan PICU. Jumlah trombosit $\leq 50000/\text{mm}^3$ merupakan faktor prognostik terjadinya perdarahan gastrointestinal pada saat setelah 24 dan 48 jam perawatan.

Kata kunci. Trombositopenia, *Outcome*, Perdarahan Gastrointestinal, PICU, anak

ABSTRACT

Introduction. Thrombocytopenia is one symptom that is often found in children who suffered severe pain and common laboratory abnormalities were found. There is relationship between thrombocytopenia with bleeding that can cause death in children treated in PICU then needed a further study on the thrombocytopenia outcomes of children treated in PICU. This study aimed to evaluate thrombocytopenia as a prognostic factor in patients treated in intensive care.

Method. The study design was a prospective cohort. The data comes from children admitted to PICU Dr dr Wahidin Sudirohusodo from september 2011 to December 2011. Subjects were followed until the outcome occurs.

Results. From this study, found a sample of 50 patients, 33 patients improved and 17 patients died. At the initial time on hospital, the number of patients with severe thrombocytopenia treatment that gastrointestinal bleeding was 9 (47.4%) children. While the number of patients who experienced no severe thrombocytopenia that gastrointestinal bleeding was 7 (22.6%), was found relationship between platelet count early on in treatment with gastrointestinal bleeding showed no statistically difference with p value = 0.68 ($p > 0.05$).The relationship of platelet counts after 24 hours and 48 hours with gastrointestinal bleeding showed statistically

significant differences with their respective p values 0.04, OR 5.6 (95% CI 1.1661 to 19.336) and 0.001 ($p < 0.05$) , OR 9.8 (95% CI 2.340 to 41.194). Number of patients with no severe thrombocytopenia who improved was 23 (74.2%) and children who died as many as 8 (26.7%) children, while the number of patients with severe thrombocytopenia who improved was 10 (52.6%) and children who died as many as 8 (26.7%) at the beginning of treatment, obtained relationship of platelet count at admission with outcome showed no statistically significant difference with $p = 0.118$ ($p > 0.05$). Statistically, The relation between the platelet count after 24 hours and 48 hours and mortality incidence showed significant result in patient with platelet $\leq 50000/\text{mm}^3$ with $p= 0.022$, OR 2,7 (95% CI 1,046-7,325) and $p= 0.002$ ($p < 0.05$), OR 5,4 (95% CI 1,388-21,252).

Conclusion. Based on the results of the study, we concluded patients with severe thrombocytopenia are more at risk to die compare to patients without severe thrombocytopenia after 24 hours and 48 hours in PICU. Platelet count $\leq 50000/\text{mm}^3$ is a prognostic factor in the occurrence of gastrointestinal bleeding after 24 and 48 hours of treatment.

Keywords : Thrombocytopenia, Outcome, Gastrointestinal bleeding, PICU, Children

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB.I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang masalah	1
I.2. Rumusan masalah	3
I.3. Tujuan penelitian	3
I.3.1. Tujuan umum	3
I.3.2. Tujuan khusus	3
I.4. Hipotesis	4
I.5. Manfaat penelitian	4
BAB.II. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Struktur trombosit	6
II.2 Fungsi trombosit	8
II.3 Patomekanisme terjadinya trombositopenia.....	11
II.4. Hubungan trombositopenia dengan penderita yang dirawat di perawatan intensif.....	13
II.5. Hubungan trombositopenia dengan perdarahan gastrointestinal.....	
18	

II.6. KERANGKA TEORI.....	23
22	
BAB.III. KERANGKA KONSEP	23
BAB.IV. METODE PENELITIAN	24
IV. 1. Desain Penelitian	24
IV. 2. Populasi Penelitian.....	
24	
IV. 3. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	24
IV. 4. Kriteria inklusi dan eksklusi	24
IV. 5. Tempat dan Waktu Penelitian	25
IV.6. Perkiraan Besar Sampel	25
IV. 7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	26
IV. 8. Cara kerja	26
IV. 8.1. Alokasi subjek	26
IV. 8.2. Cara penelitian	26
IV. 8.3. Skema alur penelitian	29
IV. 8.4. Evaluasi klinis dan laboratorium.....	
30	
IV. 9. Identifikasi dan klasifikasi variabel	30
.....	
IV. 9.1. Identifikasi variabel	30
.....	
IV.9.2. Klasifikasi variabel	30
.....	
IV.10.Definisi Operasional dan kriteria objektif	31
IV.10.1. Definisi Operasional	
31	
IV.10.2. Kriteria Objektif	33
IV.11. Metode Analisis	34
IV.11.1. Analisis Univariat	34
IV.11.2. Analisis Bivariat	34
BAB.V. HASIL PENELITIAN.....	
36	
V. 1. Jumlah Sampel	36
V.2. Karakteristik Sampel	36
V.3. Penjaringan faktor-faktor prognostik <i>outcome</i>	
37	
V.4. Penjaringan faktor-faktor prognostik trombositopenia.....	
48	
BAB.VI.	
PEMBAHASAN.....	51

BAB.VII. KESIMPULAN DANSARAN.....

59

VII.1. Kesimpulan.....

59

VII.2. Saran.....

59

DAFTAR PUSTAKA

61

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik Sampel Penelitian	36
2.	Nilai rerata umur penderita pada kelompok membaik dan meninggal	37
3.	Hubungan status gizi dengan perdarahan gastrointestinal	39
4.	Hubungan status gizi dengan outcome membaik atau meninggal	39
5.	Hubungan jenis kelamin dengan outcome membaik atau meninggal	40
6.	Hubungan penyakit infeksi dan non infeksi dengan perdarahan gastrointestinal	41
7.	Hubungan penyakit infeksi dan non infeksi dengan outcome membaik atau meninggal	42
8.	Hubungan jumlah trombosit awal dengan perdarahan gastrointestinal	43
9.	Hubungan jumlah trombosit setelah 24 jam dengan perdarahan gastrointestinal	44
10.	Hubungan jumlah trombosit setelah 48 jam dengan perdarahan gastrointestinal	45
11.	Hubungan jumlah trombosit awal dengan membaik dan meninggal	46
12.	Hubungan jumlah trombosit setelah 24 jam dengan membaik dan meninggal	48
13.	Hubungan jumlah trombosit setelah 48 jam dengan membaik dan meninggal	48
14.	Hubungan jenis kelamin dengan kejadian trombositopenia berat dan tidak berat	49
15.	Hubungan penyakit infeksi dan non infeksi dengan	50

kejadian trombositopenia berat dan tidak berat

- | | | |
|-----|---|----|
| 16. | Hubungan status gizi dengan kejadian
trombositopenia berat dan tidak berat | 50 |
|-----|---|----|

DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Ultrastruktur trombosit	8
2.	Struktur trombosit dan respon terhadap pembuluh darah yang cedera	11

DAFTAR LAMPIRAN

nomor		Halaman
1.	Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari subjek penelitian	64
2.	Surat persetujuan	65
3.	Keterangan kelayakan etik (<i>Ethical Clearance</i>)	66
4.	Data dasar penelitian	67

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
APC	<i>Activated protein C</i>
ADP	<i>Adenosi diphosphate</i>
ATP	<i>Adenosin triphosphate</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
GP	<i>Glycoprotein</i>
FVII	<i>Factor VII</i>
FX	<i>Factor X</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
/mm ³	permilimeter kubik
mmHg	millimeter raksa
MODS	<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>
MMP	<i>Matrix metalloprotein</i>
OCS	<i>Open canalicular system</i>
NCHS	<i>National center for health statistics</i>
NADPH	<i>Nicotinamide adenin dinucleotide phospat</i>
PRISM	<i>Paediatric Risk of Mortality</i>
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor</i>
PIM	<i>Paediatric IndexMortality</i>
PMP	<i>Platelete derived microparticles</i>
PELOD	<i>Paediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PICU	<i>Pediatric Intensif Care Unit</i>
RES	<i>Reticulo Endothelial system</i>
ROS	<i>Reactive Oksigen Species</i>
SRMD	<i>Stress-related mucosal damage</i>
TF	<i>Tissue factor</i>

TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TAFI	<i>Thrombin activated fibrinolytic inhibitor</i>
TPA	<i>Tissue plasminogen activator</i>
TNF α	<i>Tumor necrotizing factor α</i>
TXA-2	<i>Tromboxan A-2</i>
vWF	<i>von Willebrand factor</i>
WHO	<i>World health organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang masalah

Trombositopenia merupakan salah satu gejala yang sering ditemukan pada anak sakit berat dan kelainan laboratorium yang umum ditemukan, insidennya dilaporkan bervariasi 13-58%. Pada anak sakit berat yang dirawat di perawatan intensif umumnya terjadi trombositopenia yang dihubungkan dengan sepsis, *Disseminated intravascular coagulation* (DIC), transfusi darah masif dan kemoterapi yang menyebabkan kegagalan organ yang berakibat fatal. Trombosit berperan dalam proses koagulasi yang berakhir dengan pembentukan *platelet plug*. Jika jumlah trombosit rendah maka proses koagulasi akan terganggu sehingga terjadi perdarahan. Oleh karena itu **penting** untuk mengetahui jumlah trombosit sebagai faktor prognostik pada penderita yang dirawat di perawatan intensif untuk mencegah lebih dini akibat yang lebih fatal yang diakibatkan dari keadaan trombositopenia. (Agrawal dkk,2008, Drew and Weiberger 2000, Arceci dkk,2006).

Perdarahan saluran cerna pada anak merupakan keadaan yang menakutkan bagi orang tua. Sebanyak 10 sampai 15% kasus dirujuk ke ahli gastroenterologi setiap tahunnya. El Mouzan melaporkan insiden perdarahan saluran cerna sebanyak 5% pada

anak umur 5 sampai 18 tahun, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan sebesar 7 : 1 (El Mouzan and Abdullah, 2004).

Trombositopenia adalah jumlah trombosit $<150.000/\text{mm}^3$ (normal $150.000/\text{mm}^3$ - $400.000/\text{mm}^3$). Penelitian Shruti Agrawal dkk didapatkan bahwa pasien dengan jumlah trombosit kurang dari 100.000 memiliki insiden untuk mengalami perdarahan lebih tinggi, dirawat di PICU lebih lama dan memiliki angka kematian yang tinggi. Pada penelitian Strauss dkk, penurunan trombosit $\geq 30\%$ berkorelasi dengan angka kematian di ICU. Pengukuran serial trombosit sangat penting untuk mengevaluasi kondisi pasien. Penurunan trombosit memerlukan perhatian khusus, terutama pada pasien-pasien dengan tanda-tanda kegagalan organ. Keuntungan dari menggunakan trombosit sebagai prediktor *outcome* karena sifatnya yang dinamis, diambil secara harian jika dibandingkan dengan skor mortalitas yang menggunakan parameter dalam kurun waktu 24 jam pertama setelah masuk atau saat masuk rumah sakit serta memerlukan biaya yang besar, seperti skor *Paediatric Risk of Mortality* (PRISM), *Paediatric Index of Mortality* (PIM) dan *Paediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) sehingga **perlu** dilakukan penelitian untuk melihat nilai trombosit pada penderita yang dirawat di perawatan intensif terhadap *outcome*. Sepengetahuan peneliti, penelitian ini belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga dengan penelitian ini diharapkan meningkatkan perkembangan ilmu

untuk aplikasi klinis yang berhubungan dengan *outcome* pada penderita yang dirawat di perawatan intensif (Agrawal dkk.,2008, Landaw and George, 2010, Strauss dkk.,2002).

I. 2. Rumusan Masalah :

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah trombositopenia dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada penderita yang dirawat di perawatan intensif ?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengevaluasi trombositopenia sebagai faktor prognostik (perdarahan gastrointestinal, membaik atau meninggal) pada penderita yang dirawat di perawatan intensif.

I.3.2. Tujuan Khusus.

1. Menghitung jumlah trombosit pada penderita yang dirawat di perawatan intensif.
2. Menghitung kejadian perdarahan gastrointestinal pada penderita yang dirawat di perawatan intensif dengan trombositopenia berat
3. Menghitung kejadian perdarahan gastrointestinal pada penderita yang dirawat di perawatan intensif dengan trombositopenia tidak berat.

4. Membandingkan kejadian perdarahan gastrointestinal pada penderita yang dirawat di perawatan intensif antara trombositopenia berat dengan trombositopenia tidak berat.
5. Menghitung jumlah penderita membaik atau meninggal yang dirawat di perawatan intensif dengan trombositopenia berat.
6. Menghitung jumlah penderita membaik atau meninggal yang dirawat di perawatan intensif dengan trombositopenia tidak berat.
7. Membandingkan penderita membaik atau meninggal antara penderita yang dirawat di perawatan intensif dengan trombositopenia berat dan trombositopenia tidak berat.

I.4. Hipotesis

1. Penderita dengan trombositopenia berat mempunyai angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan penderita dengan trombositopenia tidak berat.
2. Frekuensi perdarahan gastrointestinal pada penderita dengan trombositopenia berat lebih tinggi dibanding penderita dengan trombositopenia tidak berat.

I.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai trombositopenia pada penderita yang dirawat di perawatan intensif.
2. Memberikan informasi mengenai trombositopenia sebagai faktor prognostik pada penderita yang dirawat di perawatan intensif.

3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam hal upaya intervensi dini terhadap penderita yang dirawat di perawatan intensif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. STRUKTUR TROMBOSIT

Trombosit merupakan bagian dari komponen darah berupa kepingan atau fragmen sel yang bersirkulasi dalam aliran darah dan terlibat dalam mekanisme hemostasis yang menyebabkan terjadinya pembekuan darah (thrombus). Trombosit tampak sebagai bulatan kecil-kecil dengan ukuran diameter 3,5 mm, tebal 0,9 mm, tidak berinti dan bentuk diskoid. Selubung eksternal trombosit lebih tebal dan padat dari sel dan banyak mengandung glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptör. Glikoprotein (GP) penting untuk reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Glikoprotein I dan V adalah reseptör untuk trombin, glikoprotein Ib merupakan reseptör untuk faktor Von Willebrand untuk perlekatan pada subendotel vaskuler, sedangkan glikoprotein IIb dan IIIa adalah reseptör untuk fibrinogen yang penting untuk agregasi trombosit (Sutaryo dkk,2004,Rand dkk.,2005).

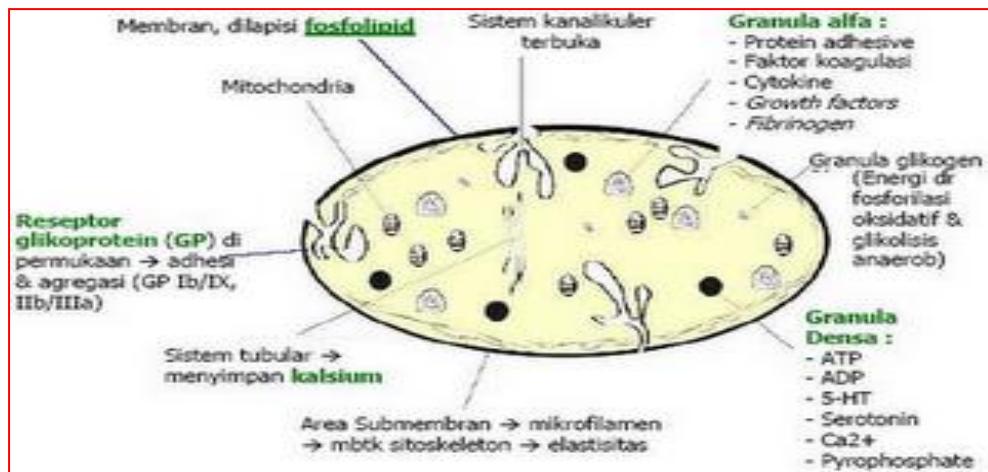
Secara ultrastruktur, trombosit terdiri atas :

1. Zona perifer, berguna untuk adhesi dan agregasi, terdiri dari :

Glikokalik (membran ekstra yang terletak di bagian paling luar, didalamnya terdapat membran plasma dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka).

Membran plasma berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk suatu sistem membran (kanalikular) yang disebut *open canalicular system (OCS)*. OCS adalah suatu sistem yang luas dari saluran membran internal yang merupakan tempat pengeluaran dari granula trombosit selama fase sekresi dan agregasi trombosit. .

2. Zona sol-gel, terdiri dari mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenine dan kalsium). Selain itu ada pula trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktif.
3. Zona organela, terdiri dari granula padat elektron (*dense granules*), mitokondria, α -granules dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik).
 - *Dense granules* mengandung *adenosin triphosphate* (ATP), *adenosin diphosphat* (ADP), serotonin dan kalsium.
 - α *Granules* mengandung dua jenis unsur : protein spesifik trombosit, faktor-faktor pertumbuhan, dan protein pembekuan (fibrinogen, faktor V, *von Willebrand factor* (vWF)).
 - *Lysosomal granules* berisi asam hidrolase, glukuronidase, galaktosidase, elastase, collagenase, dan mannosidase (White JG, 2004).



Gambar 1. Ultrastruktur Trombosit (Saif dan Hamilton, 2001)

II.2. FUNGSI TROMBOSIT

Hemostasis yang normal membutuhkan sejumlah trombosit yang berfungsi baik dalam sirkulasi. Risiko terjadinya perdarahan akan semakin meningkat bila jumlah trombosit menurun. Trombosit berperanan pada hemostasis primer dalam pembentukan trombin maupun hemostasis sekunder dalam proses pembekuan darah dan memperkuat sumbatan bekuan. Fungsi trombosit adalah :

a. Adhesi

Trombosit menutup lubang endotel dengan jalan membentuk gumpalan pada endotel sehingga mempertahankan kontinuitas dinding pembuluh darah.

b. *Release reaction*

Membuat adhesi dan agregasi trombosit dan trombostenin untuk memperkuat gumpalan trombosit di samping fibrin pada pembuluh darah yang rusak.

c. Agregasi

Trombosit mengeluarkan serotonin untuk kontraksi pembuluh darah dan ADP untuk mempercepat pembentukan gumpalan trombosit.

d. Prokoagulasi

Trombosit berperan dalam faktor pembekuan yaitu faktor trombosit III yang berperan dalam perubahan prothrombin menjadi thrombin (aktivator prothrombin)

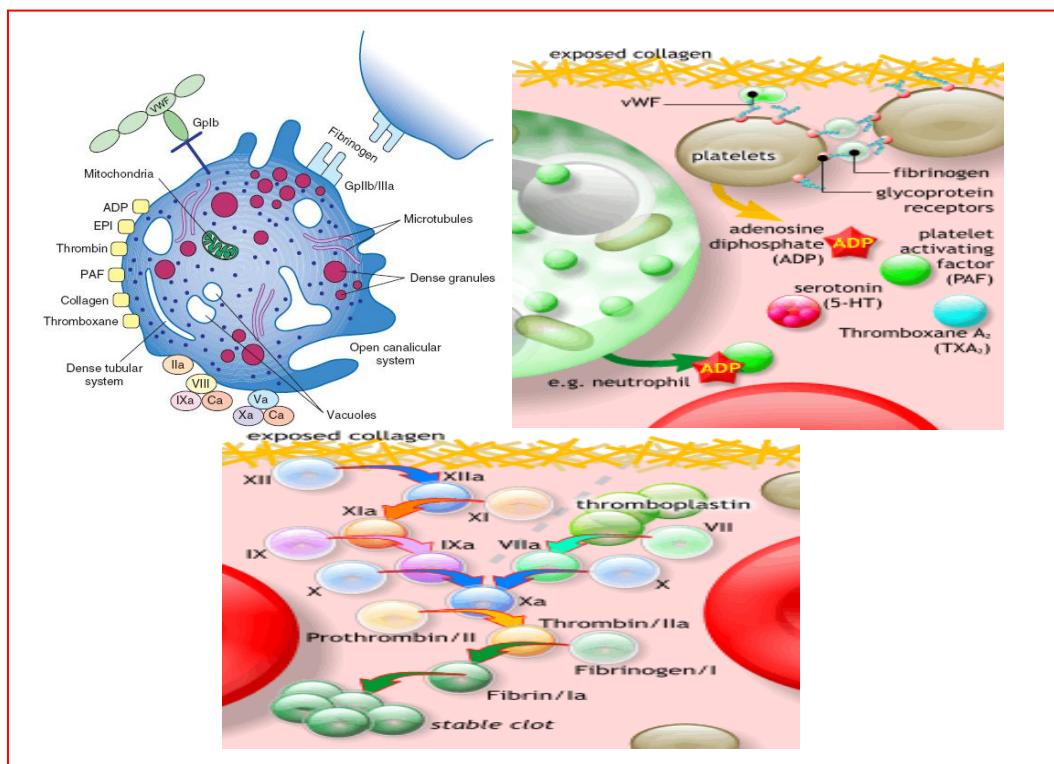
e. *Tissue repair*

Platelate derived microparticles (PMP) terbukti membantu angiogenesis dengan meningkatkan survival, migrasi, dan pembentukan sel endothelial. PMP juga merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah melalui mekanisme *independent platelet derived growth factor* (Sutaryo dkk.,2004,Rand dkk.,2005).

Pada lapisan dinding trombosit terdapat reseptor yang penting yang disebut dengan *glycoprotein* (GP) dan selanjutnya akan berinteraksi dengan dinding pembuluh darah yang diperantara oleh reseptor protein plasma (*von Willebrand Factor*) dan fibrinogen. Penggerak lainnya adalah thrombin, *adenosine diphosphate* (ADP), *thromboxane A₂* (TX-A₂),serotonin, epinefrin dan *arachidonic acid*. Pada hemostasis primer terjadi vasokonstriksi pada pembuluh darah yang cidera sehingga aliran darah disebelah distal terganggu. Vasokonstriksi merupakan respon segera terhadap cidera, yang diikuti dengan adhesi trombosit dengan kolagen pada dinding pembuluh darah yang terpajang dengan cidera dengan

perantaraan faktor von Willebrand. Trombosit yang teraktivasi menyebabkan reseptor trombosit Gp IIb/IIIa siap menerima ligan fibrinogen dan terjadi agregasi trombosit dan membentuk trombin. Proses ini kemudian diikuti proses hemostasis sekunder yang ditandai dengan aktivasi koagulasi melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik (Hilman dkk., 2005).

Jalur intrinsik digerakkan oleh faktor XII (faktor Hageman) melalui kontak permukaan, sementara jalur ekstrinsik dimulai dengan pengaktifan faktor VII melalui jaringan lipoprotein *microsomal*. Secara fisiologi, kedua jalur ini bekerjasama untuk menghasilkan stimulasi yang maksimum dari faktor X dan dengan adanya faktor V akan mengaktifkan perubahan protrombin menjadi trombin, selanjutnya pada tahap akhir, fibrinogen akan dirubah menjadi fibrin dengan peranan faktor XIII sebagai faktor stabilisasi bekuan (Casteleno and Ciesla, 2007, Hilman dkk., 2005).



Gambar 2. Struktur trombosit dan respon terhadap pembuluh darah yang cidera. (Hilman dkk., 2005)

II.3. PATOMEKANISME TERJADINYA TROMBOSITOPENIA

Trombositopenia dapat disebabkan akibat :

1. Penurunan produksi trombosit

Karena ada mutasi somatik abnormal pada sel-sel progenitor hematopoiesis, sehingga terjadi produksi berlebihan dari satu gugus clone abnormal. Jumlah berlebihan tersebut akan menekan proses hematopoiesis yang normal. Dan selanjutnya akan terjadi penurunan jumlah trombosit. Misalnya pada penderita leukemia akut. Selain itu penurunan produksi trombosit dapat terjadi pada penderita anemia aplastik, sindrom

mielodisplastik, mielosklerosis, infiltrasi sumsum tulang, myeloma multiple, anemia megaloblastik (Permono dkk., 2005).

2. Peningkatan penghancuran trombosit

Virus masuk ke dalam tubuh kemudian melakukan replikasi dalam sel makrofag dan juga dalam sel limfosit. Hal ini akan mengakibatkan terbentuknya virus kompleks antigen-antibodi yang selanjutnya akan mengakibatkan aktivasi sistem komplemen, juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktifasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Agregasi trombosit terjadi sebagai akibat dari perlekatan kompleks antigen antibodi pada membran trombosit, mengakibatkan pengeluaran adenosin difosfat sehingga trombosit melekat satu sama lain. Hal ini akan menyebabkan trombosit dihancurkan oleh RES (*retikulo endothelial system*) melalui aktivasi monosit sehingga terjadi fagositosis terhadap trombosit, yang pada akhirnya menyebabkan trombositopenia (Sutaryo dkk,2004, Permono dkk, 2005).

3. Konsumsi atau pemakaian yang meningkat

Misalnya pada *Disseminated Intravaskular Coagulation* (DIC) merupakan suatu keadaan yang dicetuskan oleh berbagai penyakit. Pada keadaan normal dalam tubuh terdapat keseimbangan antara proses pembekuan dan proses fibrinolisis, bila pada keadaan tersebut terjadi kerusakan endotel pembuluh

darah atau jaringan maka akan dikeluarkan bahan prokoagulan berbentuk faktor jaringan dan sitokin. Zat-zat ini akan mengaktifkan proses pembekuan sehingga terbentuk thrombin yang diikuti oleh perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Terbentuknya bekuan yang luas dalam pembuluh darah akan mengaktifkan proses fibrinolisis. Dalam proses ini terjadi peningkatan pemakaian faktor-faktor pembekuan dan trombosit sehingga terjadi defisiensi faktor-faktor pembekuan dan trombosit yang mengakibatkan timbulnya perdarahan. Fibrin yang terbentuk dan agregasi trombosit menyebabkan terjadinya mikroemboli. Jaringan fibrin dalam pembuluh darah menangkap dan merusak eritrosit dan menimbulkan anemia hemolitik mikroangiopati. Sebagai reaksi,tubuh akan mengaktifkan sistem fibrinolitik untuk menghancurkan emboli dan mikrosirkulasi. Fibrinolisis berlebihan dapat menyebabkan timbulnya perdarahan (Trenggana, 2009, Farid, 2007).

II.4. HUBUNGAN TROMBOSITOPENIA DENGAN PENDERITA YANG DIRAWAT DI PERAWATAN INTENSIF.

Pasien yang dirawat di perawatan intensif merupakan anak dengan kriteria sakit berat mempunyai karakteristik adanya gangguan homeostasis tubuh seperti obstruksi saluran napas, distres pernapasan, sianosis sentral, syok, koma, kejang, dehidrasi berat, sepsis dan trauma yang luas. Anak

sakit berat mengalami stres metabolismik yang sebanding dengan beratnya penyakit. Akibat dari stres akan terjadi serangkaian respon tubuh yang kompleks yang melibatkan mediator-mediator, sitokin, *growth factor* dan hormon yang secara bersama-sama meningkatkan kebutuhan metabolisme secara signifikan. Derajat sakit berat biasanya digunakan untuk mengukur *outcome* dari perawatan atau beratnya suatu penyakit. Penilaian derajat sakit berat di ruang emergensi anak bertujuan untuk memilah pasien yang memerlukan tindakan segera dan pasien yang sebenarnya tidak menderita sakit berat. Di ruang perawatan intensif anak, penilaian derajat sakit berat digunakan untuk memprediksi angka kematian dan memperkirakan beratnya kegagalan fungsi organ (Somasetia, Azis, 2002, Nguyen and Carcillo, 2006, Suter dkk, 2002).

Pada sepsis terjadi trombositopenia, faktor utama yang menyebabkan penurunan jumlah trombosit pada sepsis adalah produksi trombosit yang terganggu, peningkatan pemakaian atau sekuestrasi trombosit di limpa. Sistem hemostasis dipertahankan oleh interaksi antara sel endotel, protein koagulasi,dan trombosit sebagai tiga unsur utama untuk menjaga fluiditas darah pada keadaan normal. Pada keadaan cedera, ketiga unsur utama tersebut bekerja sama dalam sistem koagulasi.Sel endotel merupakan lapisan dalam pembuluh darah yang non trombogenik. Fungsi sel endotel dalam sistem hemostasis antara lain mensintesis *tissue factor* (TF), tempat penyimpanan faktor *von Willebrand*, berperan pada sistem fibrinolisis dengan menghasilkan *plasminogen*

activator inhibitor (PAI-I) dan memiliki reseptor *thrombomodulin*. Apabila PAI-I berikatan dengan *thrombin* dapat mengaktifasi *thrombin activatable fibrinolytic inhibitor* (TAFI), dan berperan pada sistem antikoagulan dengan menghasilkan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), *tissue plasminogen activator* (tPA), mengaktifasi protein C. Pada permukaan sel endotel terdapat *heparin-like material* yang merupakan kofaktor antitrombin. Trombosit merupakan sel yang sangat berperan pada proses koagulasi. Trombosit berinteraksi dengan komponen matriks ekstrasel disaat terjadinya cedera sehingga terbentuk *platelet plug* sebagai penutup lesi pembuluh darah. Trombosit yang teraktivasi juga menghasilkan berbagai agonis trombosit yang memperantara kontraksi otot polos sehingga terjadi vasokonstriksi (Faranita dkk., 2011,Nachman dan Rafii S,2008)

Gangguan koagulasi pada sepsis terjadi melalui tiga mekanisme :

1. Pembentukan trombin yang diperantarai *Tissue Factor* (TF) diekspresikan pada permukaan sel endotel, monosit, dan platelet ketika sel-sel ini distimulasi oleh toksin, sitokin atau mediator lain. Adanya endotoksin menyebabkan peningkatan beberapa sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan *interleukin* (IL)-6. Sitokin IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang paling berhubungan dengan klinis sepsis dan komplikasi. Pembentukan trombin yang diperantarai oleh TF merupakan tahap penting dari patogenesis sepsis. Secara fisiologis pembentukan ini segera dihambat oleh antitrombin, namun dengan pembentukan trombin

yang sangat cepat jalur inhibisi ini bisa terhambat sehingga terjadi trombinemia. Setelah trombin terbentuk maka fibrinogen dipolimerasi sehingga terbentuk bekuan fibrin dan terdeposisi di mikrosirkulasi. Deposit fibrin ini dapat menyebabkan disfungsi organ (Faranita dkk., 2011)

2. Gangguan mekanisme antikoagulan.

Terdapat tiga mekanisme antikoagulan yang terganggu pada sepsis:

a. Sistem antitrombin

Secara teori antitrombin memiliki peran penting dalam koagulasi pada sepsis, dibuktikan dengan jumlah antitrombin rendah pada sepsis. Jumlah antitrombin berkurang disebabkan karena antitrombin digunakan untuk menghambat formasi trombin, didegradasi oleh elastase yang dilepaskan sel neutrofil serta gangguan sintesis antitrombin akibat gagal hati pada sepsis (Faranita dkk.,2011)

b. Sistem protein C

Protein C disintesis di hati dan diaktivasi menjadi *activated protein C* (APC) yang berfungsi dalam menghambat FVIII dan FV. Pada sepsis, terjadi depresi sistem protein C yang disebabkan oleh penggunaan yang berlebihan, gangguan hati, perembesan vaskuler, dan aktivasi TNF- α (Faranita dkk.,2011)

c. *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI).

Tissue factor pathway inhibitor disekresi oleh sel endotel dan berfungsi untuk menghambat aktivasi FX oleh kompleks TF-FVIIa.

Penurunan TFPI dapat dijumpai pada sepsis (Faranita dkk., 2011)

3.Penghentian sistem fibrinolisis

Pada kondisi bakteremia dan endotoksemia dijumpai peningkatan aktivitas fibrinolisis yang mungkin disebabkan oleh pelepasan *plasminogen activator* oleh sel endotel. Keadaan tersebut diikuti dengan supresi aktivitas fibrinolisis secara cepat oleh PAI-1. Jumlah PAI-1 yang tinggi dipertahankan sehingga menghentikan kemampuan fibrinolisis yang mengakibatkan penumpukan bekuan fibrin pada mikrosirkulasi. (Faranita dkk., 2011)

Kerusakan jaringan terjadi selama inflamasi dan merupakan suatu proses yang pada akhirnya dapat menyebabkan disfungsi dan kegagalan organ. Sel endotel vaskuler mengekspresikan molekul-molekul adhesi yang menarik leukosit dari sirkulasi untuk migrasi ke jaringan. Akumulasi leukosit terjadi sebagai respons terhadap dari *chemokine*, seperti IL-8. Kerusakan jaringan terjadi karena degranulasi leukosit, menghasilkan *elastase* dan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang mendegradasi protein struktural. Leukosit yang teraktivasi juga memproduksi spesies oksigen reaktif (*Reactive Oksigen Species/ROS*) dari NADPH (*Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phospat*) oksidase membran yang turut menyebabkan kerusakan jaringan. Dilatasi dan konstriksi lokal, blokade pembuluh darah

oleh agregasi neutrofil dan trombosit, kerusakan endotel, dan edema interstisial semuanya berkontribusi dalam kejadian hipoksia jaringan pada MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*). Kematian sel karena hipoksia akan memicu respon inflamasi. Hipoksia sendiri merangsang sel epitel untuk melepaskan TNF-a dan IL-8 yang mengakibatkan perubahan permeabilitas epitel. Hipoksia juga menginduksi pelepasan IL-6, sitokin utama yang berperan menimbulkan respon fase akut (Herwanto ,Zulkifli., 2009)

II.5. HUBUNGAN TROMBOSITOPENIA DENGAN PERDARAHAN GASTROINTESTINAL

Trombositopenia menyebabkan terjadinya perdarahan, misalnya perdarahan gastrointestinal, perdarahan intrakranial, perdarahan dibawah kulit. Penelitian Shruti Agrawal dkk (2008) didapatkan bahwa pasien dengan jumlah trombosit kurang dari 100.000 memiliki insiden untuk mengalami perdarahan lebih tinggi, dirawat di PICU lebih lama dan memiliki angka kematian yang tinggi. Pada penelitian Strauss dkk, penurunan trombosit $\geq 30\%$ berkorelasi dengan angka kematian di ICU (Agrawal.,2008, Strauss dkk., 2002).

Perdarahan gastrointestinal terbagi atas perdarahan bagian atas dan perdarahan bagian bawah saluran cerna. Perdarahan bagian atas saluran cerna berupa hematemesis, sedangkan perdarahan saluran cerna bagian bawah berupa hematokesia dan melena. (Abbas dan Salekede,, 2007).

Perdarahan gastrointestinal merupakan suatu gejala, bukan diagnosis penyakit. Penyakit yang dapat menyebabkan perdarahan gastrointestinal adalah hemoroid, ulkus peptikum, peradangan esophagus, divertikulosis atau diverticulitis, colitis ulceratif, Crohn's disease, polip kolon, dan keganasan baik itu di kolon, lambung, usus halus maupun esophagus. (Abbas dan Salekede, 2007).

Traktus gastrointestinal mempunyai area yang sangat luas dan vaskularisasi yang banyak. Struktur yang membentuk dinding traktus gastrointestinal dari lapisan dalam ke luar terdiri dari tunika serosa, tunika muskularis yang terdiri dari stratum longitudinal dan stratum sirkuler, diantaranya terdapat *plexus Aurbach*, tunika submukosa terdapat plexus Meissner serta tunika mukosa terdiri dari epitel usus mukosa dengan jaringan ikat subepitel. Perdarahan yang terjadi pada traktus gastrointestinal disebabkan oleh karena adanya erosi mukosa, malformasi pembuluh darah, koagulopati, dan hipertensi portal. (Suraatmadja, 2010).

Perdarahan gastrointestinal terkait trombositopenia pada pasien perawatan intensif dapat melalui mekanisme:

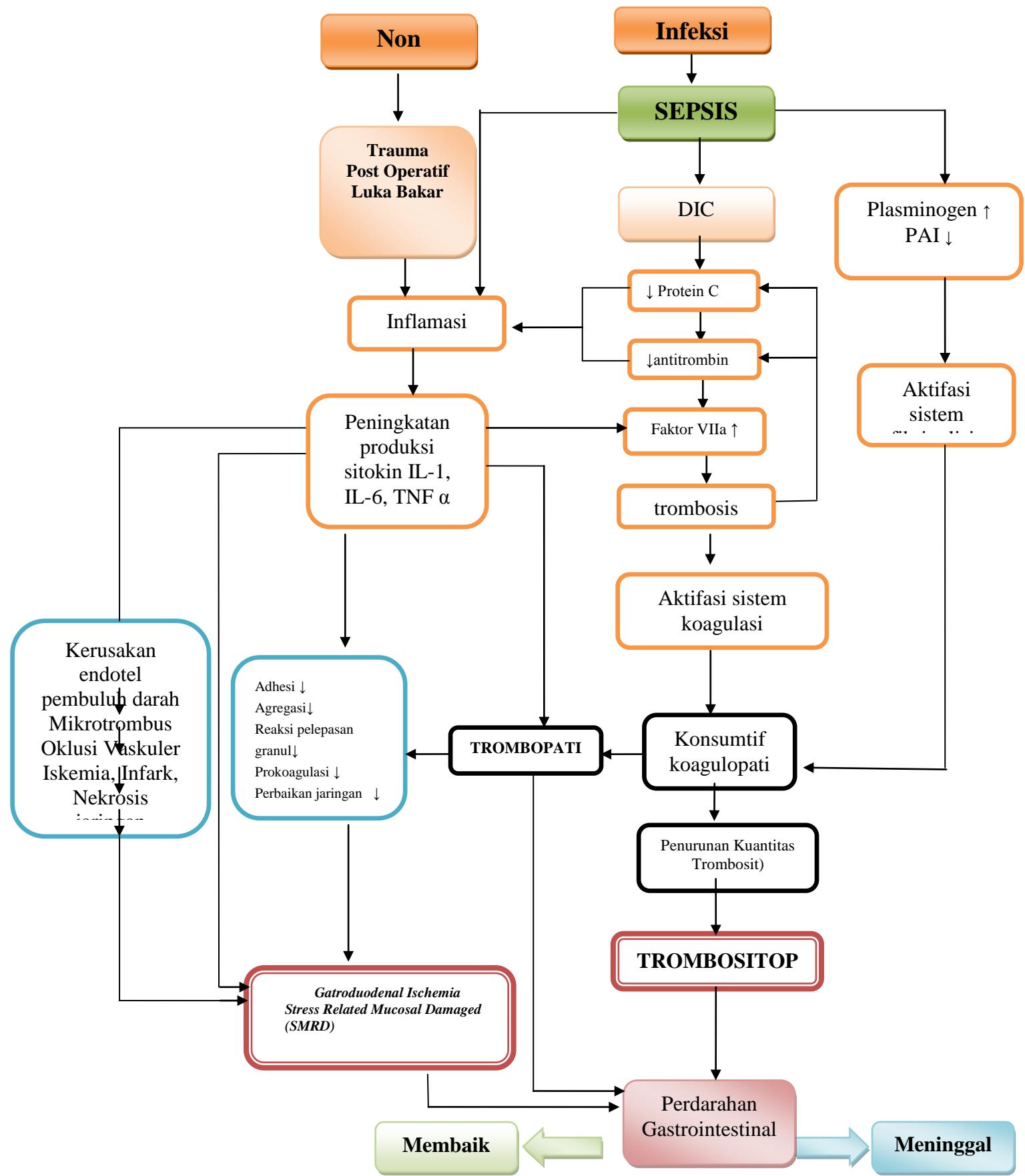
- a. Iskemi Gastroduodenal, diduga merupakan kejadian yang mengawali terjadinya lesi dan disebabkan oleh TNF- α (yang menyebabkan thrombosis pada pembuluh darah mukosa gaster), endothelin-1 (suatu vasokonstriktor turunan endothelial yang potent dan memiliki periode yang lama) dan simpatetik vasokonstriksi yang

menyebabkan terjadinya redistribusi darah menjauhi *splanchnic bed*.
(Tabeefar dkk., 2012)

- b. *Stress-Related Mucosal Damage* (SRMD), diketahui merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas yang bermakna pada pasien-pasien sakit berat di *Intensive Care Unit* (ICU). Kerusakan mukosa yang terkait stress menyebabkan terjadinya erosi mukosa dan perdarahan superficial pada pasien-pasien tersebut atau pada mereka yang sedang berada dalam kondisi stress yang tinggi, sehingga menyebabkan perdarahan gastrointestinal ringan hingga berat. (Tabeefar dkk.,2012)

Perdarahan traktus gastrointestinal atas akibat SRMD, diperkirakan berjumlah 15% dari total pasien di ICU. Morbiditas SRMD dan perdarahan terkait stress nampak meningkatkan lama perawatan hingga dua kali lipat di ICU, dari 4 menjadi 8 hari perawatan. Pada pasien sakit berat yang mengalami perdarahan mukosa terkait stress selama perawatan di rumah sakit, angka mortalitas bervariasi 50-77%, yang menunjukkan angka 4 kali lebih tinggi dibandingkan pasien di ICU tanpa komplikasi ini. Stress dari penyakit berat dapat menginduksi pelepasan sitokin inflamasi atau anti inflamasi dan mediator. Sitokin berperan dalam terjadinya SRMD dengan memicu terjadinya hipoperfusi pada pasien sakit berat. Hipoperfusi splanik merupakan faktor utama terjadinya SRMD, yang disebabkan oleh sejumlah reaksi akibat tubuh bereaksi terhadap penyakit berat, termasuk aktivasi sistem saraf pusat, peningkatan pelepasan katekolamin dan vasokonstriksi,

hipovolemia, penurunan cardiac output, dan pelepasan sitokin proinflamasi
(Collins and Worthley,2001, Tabeeefar dkk., 2011.)



BAB II
KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran berbagai variable dalam menjelaskan trombositopenia sebagai faktor prognostik pada penderita yang dirawat di perawatan intensif

