



Immune Thrombocytopenia

Sandy Wijaya

Rumah Sakit Tk.IV Madiun, Kota Madiun, Jawa Timur

ABSTRAK

Immune thrombocytopenia (ITP) merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan destruksi dan penurunan produksi trombosit. Gejala yang sering adalah perdarahan mukokutan serta penurunan jumlah trombosit hingga kurang dari 100.000/ μ L. Terapi terdiri dari beberapa lini sesuai keadaan klinis untuk memperbaiki kualitas hidup pasien.

Kata kunci: Imun, ITP, trombositopenia

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease that causes destruction and decrease in platelet production. The most common symptom is mucocutaneous bleeding and platelet count decrease to less than 100,000/ μ L. Therapy consists of several modalities depending on clinical condition to improve quality of life. **Sandy Wijaya. Immune Thrombocytopenia**

Keywords: Immune, ITP, thrombocytopenia

PENDAHULUAN

ITP dahulu merupakan singkatan *idiopathic thrombocytopenic purpura*, yang kemudian berubah menjadi *immune thrombocytopenic purpura*. Namun kenyataannya, banyak pasien tidak memiliki gejala purpura dan perdarahan, sehingga disepakati bahwa istilah purpura tidak digunakan lagi. Sekarang telah disepakati bahwa ITP merupakan singkatan *immune thrombocytopenia*.^{1,2}

Immune thrombocytopenia adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan jumlah trombosit rendah dan meningkatnya risiko perdarahan.³ Jumlah trombosit rendah dapat disebabkan oleh proses penghancuran trombosit yang dimediasi oleh sistem antibodi bersamaan dengan gangguan produksi trombosit, sehingga ITP tidak dapat

lagi dianggap sebagai penyakit idiopatik.⁴ Penyakit ini terbagi menjadi dua kategori, yaitu ITP primer dan sekunder, tergantung penyebab.³ Selain itu, terdapat kategori lain yang dapat menentukan jenis terapi, yaitu ITP yang baru terdiagnosis, ITP kronis, ITP persisten, dan ITP berat.⁵

EPIDEMIOLOGI

ITP dapat menyerang siapa saja tanpa memandang jenis kelamin, ras, dan usia. Dari analisis data Maryland Health Care Commission, prevalensi ITP di Amerika Serikat adalah 9,5 kasus per 100.000 anak usia 1 – 5 tahun, 7,3 kasus per 100.000 anak pada usia 6 – 10 tahun, dan 4,1 kasus per 100.000 anak usia 11 – 14 tahun,^{2,6} sementara di Eropa Utara insidens tahunan mencapai 2,68 kasus per 100.000 orang.⁶

ETIOPATOFISIOLOGI

Berdasarkan etiologi, ITP dapat dikategorikan menjadi ITP primer dan sekunder. ITP primer merupakan jenis ITP terbanyak, tidak ditemukan adanya kondisi atau penyakit yang mendasari terjadinya ITP.⁵ ITP primer paling banyak disebabkan karena autoantibodi IgG,^{3,7} IgG sendiri berikatan dengan glikoprotein GPIIb/IIIa di permukaan trombosit dan GPIb-IX-V yang banyak terdapat pada permukaan megakariosit.⁷

Trombosit yang berikatan dengan IgG dapat dikenali oleh sel fagosit yang membawa reseptor Fc γ , sehingga terjadi proses fagositosis dan destruksi trombosit yang dimediasi oleh antibodi; terutama terjadi di limpa.⁷ Selain itu, autoantibodi yang berikatan dengan megakariosit dapat menghambat maturasi dan menyebabkan destruksi megakariosit. Destruksi yang berlebihan menyebabkan trombopoietin tubuh tidak mampu menormalisasi jumlah trombosit.⁷

ITP yang memiliki faktor yang mendasari disebut ITP sekunder. ITP sekunder dapat disebabkan oleh infeksi, seperti virus hepatitis C (HCV), *human immunodeficiency virus* (HIV), dan *Helicobacter pylori*. Pada kasus infeksi, proses terjadinya ITP mungkin disebabkan

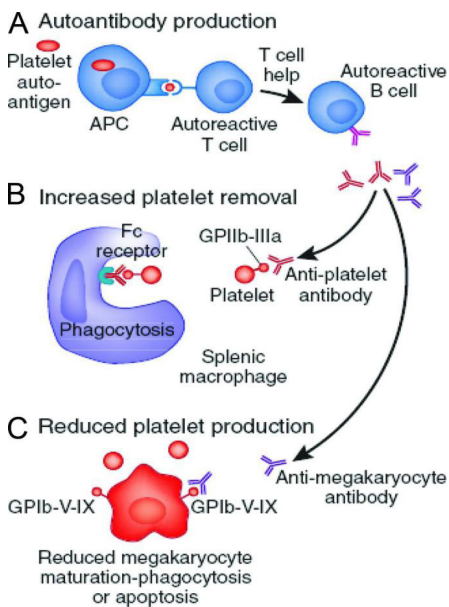
Tabel 1. Kategori ITP menurut *International Working Group*⁵

Kategori ITP	
ITP primer	Tidak ditemukan faktor lain yang menyebabkan trombositopenia
ITP sekunder	Dapat terjadi akibat penyakit atau kondisi lain yang mendasari terjadinya trombositopenia
ITP yang baru terdiagnosis	Merujuk pada kasus ITP yang baru terdiagnosis dalam 3 bulan
ITP persisten	Merujuk pada kasus ITP yang terdiagnosis 3 – 12 bulan sebelumnya
ITP kronis	Kasus ITP yang sudah lebih dari 12 bulan
ITP berat	Muncul gejala perdarahan yang membutuhkan terapi atau gejala perdarahan baru yang membutuhkan intervensi tambahan atau peningkatan dosis terapi

Alamat Korespondensi email: drsandywijaya@outlook.com



antigen virus yang mirip antigen trombosit, disebut juga *molecularmimicry*, yang kemudian meningkatkan autoantibodi *antiplatelet*.⁷ Gangguan autoimun dan limfoproliferatif juga dapat mendasari terjadinya ITP seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE) dan leukemia limfositik kronis.⁵



Gambar. Mekanisme terjadinya ITP primer^{7,8}

- A. Sel T diaktivasi saat pengenalan antigen oleh APC menyebabkan aktivasi sel B. Sel B kemudian memproduksi autoantibodi yang spesifik untuk glikoprotein trombosit dan megakariosit.
- B. Trombosit yang telah berikatan dengan autoantibodi kemudian berikatan dengan reseptor Fc dan terjadi proses fagositosis pada limpa.
- C. Autoantibodi juga berikatan dengan megakariosit sehingga maturasi megakariosit terhambat dan juga terjadi destruksi megakariosit

KLINIS

Perdarahan merupakan manifestasi klinis yang paling sering. Perdarahan dapat terjadi pada mukokutaneus seperti rongga mulut dan kulit. Perdarahan kulit dapat berupa purpura tanpa penyebab yang jelas, pada mukosa dapat berupa mimisan, gusi berdarah, dan perdarahan saluran gastrointestinal.² Perdarahan intrakranial dan saluran cerna sangat jarang namun sangat berbahaya. Perdarahan intrakranial memiliki insidens kurang dari 0,2% dan terjadi pada jumlah trombosit kurang dari 10.000/ μ L.^{2,3}

Keluhan lain yang sering diabaikan adalah kelelahan (*fatigue*). Gejala ini bisa terjadi pada pasien ITP dengan trombosit di bawah 10.000/ μ L, perdarahan, serta terapi steroid. Beberapa

penelitian menyebutkan bahwa rasa lelah dapat dipengaruhi oleh meningkatnya sitokin inflamasi seperti IL-2 dan IFN- γ .²

Pasien ITP memiliki risiko tromboemboli disebabkan peningkatan *antiphospholipid antibodies* (APLA).²

DIAGNOSIS

Diagnosis melalui beberapa pemeriksaan dasar seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah tepi, dan pemeriksaan sumsum tulang belakang. Anamnesis untuk riwayat keluarga, riwayat perdarahan, riwayat penyakit sebelumnya, serta penggunaan obat-obatan. Pemeriksaan fisik lengkap terutama pada bagian-bagian tubuh yang sering mengalami perdarahan seperti mukokutan dan persendian; namun pada sebagian besar pasien ITP tidak didapati kelainan pada pemeriksaan fisik.^{5,9} Pada pasien ITP juga perlu dicari adanya limfadenopati atau splenomegali untuk menyingkirkan keganasan seperti gangguan limfoproliferatif.⁵ Pada pasien dewasa perlu dilakukan pemeriksaan HCV dan HIV untuk menyingkirkan kemungkinan ITP sekunder.¹

Pemeriksaan laboratorium apusan darah tepi merupakan pemeriksaan sederhana yang sangat penting. ITP ditandai dengan menurunnya jumlah trombosit terisolasi kurang dari 100.000/ μ L.¹ Trombositopenia terisolasi didefinisikan sebagai trombositopenia tanpa gangguan morfologi serta jumlah eritrosit dan leukosit.^{2,9}

Menurut *American Society of Hematology*, pemeriksaan sumsum tulang belakang tidak perlu karena pemeriksaan apusan darah tepi yang cermat sudah dapat menegakkan diagnosis ITP.¹ Pada pemeriksaan sumsum tulang belakang, dapat ditemukan jumlah megakariosit meningkat atau normal, dapat terjadi peningkatan jumlah megakariosit imatur.²

TATALAKSANA

Pasien anak yang baru didiagnosis ITP dan tidak memiliki gejala perdarahan atau perdarahan ringan (misalnya perdarahan kulit) tidak membutuhkan terapi spesifik dan disarankan istirahat total (*bed rest*).^{1,4}

Pasien dewasa yang baru terdiagnosis ITP dengan jumlah trombosit di bawah 30x10⁹/L

membutuhkan terapi walaupun tanpa perdarahan mukosa.^{1,4}

Angka morbiditas dan mortalitas pasien dewasa meningkat sehingga membutuhkan tatalaksana yang lebih kompleks dibandingkan pasien anak. Hal ini karena banyak pasien ITP dewasa berkembang menjadi kasus kronis dan risiko perdarahan menjadi lebih besar.^{2,4}

Target trombosit agar mencapai kondisi hemostatik adalah 20-30x10⁹/L.² Apabila jumlah trombosit di atas 50x10⁹/L, terapi tidak lagi diperlukan.

Pada ITP sekunder yang disebabkan infeksi HCV, eliminasi infeksi dengan obat antivirus dapat meningkatkan trombosit dan menurunkan kadar titer autoantibodi,⁷ namun interferon juga dapat menyebabkan trombositopenia. Apabila terjadi perdarahan, IVIg dapat menjadi lini pertama.¹ Pada ITP sekunder yang berhubungan dengan HIV, terapi antiviral dapat langsung diberikan; terapi ITP jika diperlukan adalah IVIg, kortikosteroid, dan anti-D imunoglobulin.¹ Apabila penyebab ITP adalah *H.pylori*, dapat dilakukan eradikasi *H.pylori*.⁷

Pada ITP primer, terapi lini pertama terdiri dari kortikosteroid, IVIg, dan IV anti-D, sedangkan terapi lini kedua terdiri dari splenektomi dan tindakan medis lain.²

Terapi Lini Pertama

Kortikosteroid oral menjadi pilihan utama karena efek samping tidak parah, dan tidak membutuhkan infus intravena,⁴ terdiri dari dua regimen, yaitu prednison dan deksametason.

Terapi prednison standar dengan dosis 1-2 mg/kgBB/hari, diberikan hingga terlihat respons, kemudian dosis dapat diturunkan (*tapered off*).^{4,5} Deksametason diberikan per oral 40 mg/hari selama 4 hari berturut-turut dan dapat diulang hingga 3 siklus; dosis tersebut adalah dosis tinggi. Pada penelitian Wei Y, *et al*, pengobatan ITP dewasa yang baru terdiagnosis lebih menguntungkan dengan deksametason dosis tinggi dibandingkan dengan prednison.¹⁰ Pada penelitian tersebut, keuntungan yang didapat adalah berkurangnya gejala perdarahan terutama pada stadium awal ITP dan dosis tinggi deksametason setara dengan pemberian prednison konvensional sehingga dapat



Tabel 2. Terapi ITP lini pertama standar⁴

Terapi		Dosis	Efek Samping
Kortikosteroid	Dewasa	Prednison 1 – 2 mg/kgBB per hari dengan <i>tapering</i>	Hipertensi, hiperglikemia, gastritis, perubahan <i>mood</i>
		Deksametason 40 mg/hari selama 4 hari untuk 1 – 3 siklus	
	Anak	2-4 mg/kgBB per oral; dosis terbagi dua kali sehari untuk 5 – 7 hari	
IVIg		0,8 – 1,0 g/kgBB IV dosis tunggal	Reaksi infus, nyeri kepala, meningitis aseptik, trombotosis
Anti-D immunoglobulin		50 – 75 µg/kgBB IV dosis tunggal	Hemolisis

mengurangi efek samping penggunaan steroid jangka lama.¹⁰

Immunoglobulin Intravena (IVIg) dapat digunakan jika membutuhkan peningkatan trombosit secara cepat, terutama pada kasus perdarahan yang mengancam jiwa.¹ Dosis IVIg adalah 0,8 – 1,0 g/kgBB dosis tunggal.¹ Kontraindikasi penggunaan kortikosteroid juga dapat menjadi dasar penggunaan IVIg.⁴ Terapi IVIg memiliki beberapa kekurangan, misalnya biaya mahal, tidak nyaman saat pemberian, serta efek samping yang dapat berupa trombotosis, insufisiensi renal, nyeri kepala, dan reaksi anafilaksis pada pasien defisiensi IgA.⁴

Anti-D imunoglobulin merupakan terapi alternatif pasien ITP dengan Rho(D)-positif dan belum menerima tindakan splenektomi. Dosis Anti-D imunoglobulin 50 – 75 µg/kgBB intravena selama 2–5 menit.⁵ Anti – D imunoglobulin memiliki efek samping hemolisis sehingga tidak boleh diberikan pada hemoglobin kurang dari 10 g/dL, atau pada pasien dengan penurunan fungsi sumsum tulang belakang. Terapi ini tidak efektif pada pasien Rh-negatif atau pasien yang telah splenektomi.⁵

Terapi Lini Kedua

Terapi lini kedua dapat digunakan pada pasien ITP yang resisten terhadap kortikosteroid, IVIg, atau anti-D imunoglobulin;² terdiri dari rituximab, splenektomi, dan *thrombopoietin receptor agonist*. Belum ada konsensus pilihan terapi lini kedua yang terbaik; splenektomi

menghasilkan waktu remisi yang lebih panjang daripada terapi lini kedua lain, namun penggunaannya kini telah berkurang.²

Rituximab merupakan antibodi monoklonal CD20. CD20 banyak terdapat pada permukaan sel B dan berperan dalam perkembangan sel B.³ Rituximab menyebabkan apoptosis dan destruksi sel B di limpa.^{2,7} Depleksi sel B ini sendiri menghambat pembentukan anti-GPIIb/IIIa dan GPIb-IX-V antibodies.⁷ Rituximab biasanya digunakan sebagai terapi antineoplastik pada limfoma.⁵ Untuk terapi ITP dapat digunakan dosis 375 mg/m² sekali seminggu selama 4 minggu.² Terapi ini memiliki beberapa kelemahan seperti reaksi infus, *serum sickness*, dan aritmia. Rituximab dikontraindikasikan pada pasien Hepatitis B.²

Thrombopoietin receptor agonist (TRA) digunakan apabila terapi lini pertama serta splenektomi tidak berhasil baik. Obat ini tidak mengurangi destruksi trombosit, tetapi meningkatkan produksi trombosit dengan cara menstimulasi produksi megakariosit serta berikatan dengan reseptor trombopoietin.^{5,11} Obat kelas ini yang tersedia adalah romiplostim dan eltrombopag.¹¹

Romiplostim merupakan fusi protein atau *peptidoid* yang menstimulasi produksi trombosit dengan mekanisme yang mirip trombopoietin endogen.¹² Obat ini diberikan satu kali tiap minggu sebagai injeksi subkutan dengan dosis 1 – 10 µg/kg untuk menjaga jumlah trombosit di atas 50.000/µL.¹¹

Eltrombopag adalah obat oral, memiliki molekul *thrombopoietin receptor agonist* yang kecil dan memiliki mekanisme yang sama dengan romiplostim.² Dalam penelitian Cheng, *et al*,⁵ eltrombopag berhasil meningkatkan jumlah trombosit selama 6 bulan penelitian. Obat ini efektif pada pasien yang sudah ataupun belum splenektomi,⁵ dengan dosis 50 mg sehari sekali. Fungsinya sama seperti romiplostim yaitu menjaga agar jumlah trombosit tetap di atas 50.000/µL.¹¹

Splenektomi

Limpa merupakan tempat destruksi trombosit, sehingga splenektomi dapat mengembalikan jumlah trombosit fisiologis pada pasien ITP.^{7,13} Tindakan ini efektif hingga saat ini.⁷ Penderita yang telah menjalani splenektomi akan membutuhkan plasma enam kali lipat lebih banyak untuk mengalami trombositopenia.¹³ Sebanyak 66% pasien yang telah menjalani splenektomi mengalami remisi komplit, yaitu jumlah trombosit normal tanpa terapi lain selama observasi rata-rata 29 bulan.¹³

SIMPULAN

ITP adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan jumlah trombosit terisolasi kurang dari 100.000/µL, dapat tanpa gejala. Anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan apusan darah tepi berperan penting untuk diagnosis. Terapi steroid menjadi terapi lini pertama, di samping IVIg dan anti-D; bila tidak berespons baik, dapat digunakan terapi lini kedua. Pasien dengan trombosit di atas 30.000/µL tanpa gejala tidak perlu diterapi kecuali memiliki risiko besar perdarahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-207.
2. Kistanguri G, Mc Crae K. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;3: 495-520.
3. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek F, Jansen A. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:880
4. Neunert C. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: Can we change outcomes? *Blood Advances*. 2017;1(24):2295-301.
5. McCrae K. Immune thrombocytopenia: No longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(6):358-73.
6. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: Epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl*. 2009;71:3-7.



7. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2). pii: E16. doi: 10.3390/jcm6020016.
8. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *American Society of Hematology*. 2013;2013:276-82.
9. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Am Soc of Hematol*. 2012;2012(1): 191-7
10. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang Jx, Yang EQ, Wang ZC, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: A prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127(3):296-302; quiz 370.
11. Bohn JP, Steurer M. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. *memo*. 2018;11:241-6
12. Roorprai JK, Khamisa K. Is there a role for biweekly romiplostim in the management of chronic immune thrombocytopenia (ITP)? A report of three cases. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:6037494.
13. George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;20(87):12-15
14. Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, Taherahmadi H, Sadeghi Sedeh B. Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: A randomized open-label study. *Fundamental Clin Pharmacol*. 2016;30(4):385-9.

  **CDK**
CERMIN DUNIA KEDOKTERAN

CPD

for Pharmachist

kembali hadir di www.kalbemed.com

Pelajari, Kerjakan & Dapatkan SKP-nya