

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 2	Hal. 65-139	Surabaya Maret 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013

(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Prihatini

Wakil Ketua:

Maimun Z. Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

Penyunting Pelaksana:

Yuli Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Endang
Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,
Bank Mandiri KCP SBY PDAM
No AC: 142-00-1079020-1**

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Majend. Prof. Dr Moestopo 6-8 Surabaya.
Telp/Fax (031) 5042113, 085-790298772 Email: majalah.ijcp@yahoo.com

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Gambaran Klinis Sepsis dan Kadar Nitric Oxide pada Mencit yang Diimbas dengan Lipopolysaccharide (<i>Clinical Manifestation Sepsis and Nitric Oxide Level on Mice Induced by Lipopolysaccharide</i>) Sotianingsih, Soeharyo, Lisyani S, Guntur H	65-68
Air Gandarusa (<i>Justicia gendarussa</i> Burm. f.) dan Gambaran Gen Hyaluronidase Lewat Analisis PCR (<i>Gandarusa (Justicia gendarussa</i> Burm. f.) <i>Water and Expression of Hyaluronidase Gene by PCR Analysis</i>) Sri Lestari Utami, Didik P Restanto, Bambang Prajogo EW	69-75
Proteinuria dalam Strok Disertai Diabetes Melitus dan Tanpa Disertai Diabetes Melitus (<i>Proteinuria in Stroke With and Without Diabetic</i>) Misnah, Suci Aprianti, Fitriani Mangerangi, Burhanuddin Bahar	76-78
Pendekatan Stewart dalam pH Darah yang Mendasari Asidosis Metabolik (<i>The Stewart's Approach in Blood pH Underlying Metabolic Acidosis</i>) Efrida, Ida Parwati, Ike Sri Redjeki	79-87
Kuman dan Kepekaan Antimikroba di Kasus Patah Tulang Terbuka (<i>Microbes and Antimicrobial Sensitivity in Open Fracture</i>) Yanty Tandirogang, Tenri Esa, Nurhayana Sennang	88-91
Katekin Daun Teh Hijau (<i>Camelia sinensis</i>) terhadap Malondialdehyde dan Super Oxide Dismutase (<i>Katekin from Green Tea Leaves (Camellia sinensis) to Malondialdehyde and Super Oxide Dismutase</i>) Sukina B, Gwenny I.P Suhartati, Harianto N	92-97
Procalcitonin dan Interleukin-6 pada Sepsis dengan Gejala Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (<i>Procalcitonin and Interleukin-6 in Sepsis with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</i>) Indranila KS, Tjahjati DM, Emma	98-104
Identifikasi Bakteri Aerob Gram Negatif dan Gram Positif Menggunakan Metode Konvensional dan Otomatik (<i>Gram Negative and Gram Positive Aerobic Bacteria Identification Using Conventional and Automatic Method</i>) Patricia M. Tauran, Irda Handayani, Nurhayana Sennang	105-111
Immature Platelet Fraction (IPF) dan Trombopoietin di Sirosis Hati (<i>Immature Platelet Fraction (IPF) and Thrombopoietin in Liver Cirrhosis</i>) Esti Rohani, Yetti Hernaningsih, Suprpto Ma'at, Ummi Maimunah	112-118
Eosinopenia dan Procalcitonin dalam Sepsis (<i>Eosinopenia and Procalcitonin in Sepsis</i>) Danny Luhulima, W. Hidayati, IGAAP Sri Rejeki, R. Permatasari	119-125

TELAAH PUSTAKA

C-X-C Receptor 4 (CXCR4) Metastasis Kanker Payudara
(*C-X-C Receptor 4 (CXCR4) in Metastasis of Breast Cancer*)
I Wayan Sudarsa, I Wayan Putu Sutirta Yasa..... 126-131

LAPORAN KASUS

Leukemia Sel Berambut
(*Hairy Cell Leukaemia*)
Reini Meilani Isbach, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif..... 132-135

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU 136-139

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 2 Maret 2013

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probahoosodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

IMMATURE PLATELET FRACTION (IPF) DAN TROMBOPOIETIN DI SIROSIS HATI

(Immature Platelet Fraction (IPF) and Thrombopoietin in Liver Cirrhosis)

Esti Rohani¹, Yetti Hernaningsih¹, Suprpto Ma'at¹, Ummi Maimunah²

ABSTRACT

Liver cirrhosis remains a major clinical problem worldwide when associated with significant morbidity and mortality due to its complications. The presence of liver cirrhosis state affects the production of TPO influencing the process of thrombopoiesis. The thrombopoiesis activity can be described by the Immature Platelet Fraction (IPF) value which is young platelets. The immature Platelet fraction value increases when platelet production enhances as well, on the contrary when the production declines, the IPF value is also decreased. This study was performed by cross-sectional method using 31 subject samples suffering from liver cirrhosis, consisting of Child Pugh score class A 2 samples (6.4%), Child Pugh score class B 9 samples (29%) and Child Pugh score class C 20 samples (64.6%). The examination of TPO levels was done by ELISA method using Humans TPO Quantikine^R, the IPF value was examined using Sysmex XE-2100 Hematology Analyzer. The thrombopoietin serum levels in the samples ranged from 23.5 to 96.6 pg/mL with a mean of 45.1pg/mL. The immature Platelet Fraction values varied from 1.7% to 19.1% with a mean of 6.7%. From the statistical analysis, the levels of TPO and IPF at various degrees of the disease severity were not significantly different. There was no significant correlation between the TPO level and IPF value, $r = 0.038$, $p = 0.837$. There was no significant difference between the TPO level and the IPF value in the splenomegaly and nonsplenomegaly state. In conclusion, based on this study no significant correlation was found between the IPF value with thrombopoietin serum levels, as well as the IPF and thrombopoietin levels, and there was no association with the disease severity.

Key words: Thrombopoietin, IPF, liver cirrhosis

ABSTRAK

Sirosis hati masih merupakan masalah klinis utama di seluruh dunia bila dihubungkan dengan angka kesakitan dan angka kematian yang bermakna karena komplikasi yang ditimbulkan. Sirosis hati mempengaruhi hasil trombopoietin (TPO), sehingga akan mempengaruhi proses trombopoiesis. Aktivitas trombopoiesis dapat digambarkan dengan Immature Platelet Fraction (IPF) yang merupakan trombosit muda. Nilai IPF meningkat bila hasil trombosit meningkat, sedangkan bila proses hasil menurun nilai IPF juga merendah. Penelitian dilakukan dengan metode potong silang dengan sampel penelitian sebanyak 31 orang penderita sirosis hati, yang terdiri dari sampel Child A 2 (6,4%), Child B 9 sampel (29%) dan Child C 20 (64,6%). Pemeriksaan kadar TPO dengan metode ELISA menggunakan reagen Quantikine^R Human TPO, untuk pemeriksaan nilai IPF menggunakan alat analisis darah Sysmex XE-2100. Kadar TPO serum di sampel berkisar 23,5–96,6 pg/mL dengan rerata 45,1 pg/mL. Nilai IPF beragam dari yang terendah 1,7% sampai sebesar 19,1% dengan rerata 6,7%. Dari analisis statistik, kadar TPO dan IPF di berbagai derajat keparahan penyakit tidak berbeda secara bermakna. Bila kadar TPO dihubungkan dengan nilai IPF, tidak didapatkan kenasaban yang bermakna di antara keduanya dengan $r=0,038$; $p=0,837$. Perbedaan yang bermakna tidak ditemukan antara kadar TPO dan nilai IPF di kelompok splenomegali dan nonsplenomegali. Kesimpulan yang didasari kajian ini, tidak didapatkan kenasaban yang bermakna antara nilai IPF dan kadar serum trombopoietin, serta nilai IPF dan kadar trombopoietin tidak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit.

Kata kunci: Trombopoietin, IPF, sirosis hati

PENDAHULUAN

Sirosis hati masih merupakan masalah klinis utama di seluruh dunia bila dihubungkan dengan angka kesakitan dan angka kematian yang bermakna karena komplikasi yang ditimbulkannya. Komplikasi tersebut antara lain kekurangan sel hati dengan koagulopati dan ensefalopati, hipertensi portal dengan asites dan perdarahan gastrointestinal, gejala hepatorenal, perkembangan menjadi karsinoma hepatosel, dan lain-lain.¹ Salah satu komplikasi yang paling sering

ditemukan adalah jumlah trombosit menurun (trombositopenia) yaitu sekitar 14-55%² bahkan ada yang melaporkan kejadian trombositopenia pada sirosis bisa sampai 64%.³

Dalam proses trombopoiesis di sumsum tulang, salah satu bahan yang paling berperan adalah trombopoietin. Trombopoietin merupakan hormon utama yang mengatur hasil trombosit. Hati merupakan organ utama yang menghasilkan trombopoietin. Di penderita sirosis hati, selnya akan digantikan oleh sel muda jaringan ikat (*fibroblast*),

¹ Departemen Patologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya. E-mail: esti_rohani@yahoo.co.id

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD dr. Soetomo Surabaya

sehingga fungsi hati akan mengalami gangguan dan hasil trombopoietin terganggu. Gangguan hasilnya akan mempengaruhi proses trombopoiesis.⁴

Tatalaksana trombositopenia pada sirosis dapat dilakukan dengan pemberian transfusi trombosit. Pemberian transfusi trombosit tentu memerlukan biaya yang tidak sedikit dan yang lebih penting, pemberian tersebut dapat memicu *antibody anti platelet* muncul. Dalam telitian tertentu dilaporkan, bahwa pemberian *recombinant human thrombopoietin* dapat meningkatkan jumlah trombosit di penderita sirosis hati. Peningkatan ini berbeda sangat bermakna bila dibandingkan dengan senyawa tidak aktif (plasebo) ($P < 0.001$)⁵, tetapi untuk memberikan rekombinan trombopoietin, tentu harus diketahui kadar trombopoietin dalam serumnya dulu, karena ada berbagai macam penyebab trombositopenia pada sirosis hati. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, penurunan kadar trombopoietin hanya merupakan salah satu di antara penyebab. Oleh karena itu, sebelum trombopoietin rekombinan diberikan sebagai pengobatan, seharusnya pemeriksaan terhadap kadar trombopoietin dilakukan dulu, tetapi pemeriksaan untuk trombopoietin sampai sekarang masih sangat jarang di samping relatif mahal. Berbagai telitian trombopoietin yang pernah dilakukan juga mendapatkan hasil yang beragam. Ada yang melaporkan bahwa kadar trombopoietin serum di penderita sirosis hati lebih rendah daripada orang sehat. Ada juga yang mendapatkan hasil sebaliknya. Koruk, *et al.*⁶ dan Kawasaki, *et al.*⁷ dalam telitiannya menemukan bahwa kadar trombopoietin serum turun di penderita sirosis hati sesuai dengan derajat keparahan penyakitnya. Gangguan hasil trombopoietin ini berperan dengan terjadinya trombositopenia di penyakit hati tingkatan lanjut. Sementara Freni, *et al.*⁴ dan Kitano, *et al.*⁸ dalam telitiannya mendapatkan hasil sebaliknya. Dilaporkan bahwa penderita sirosis hati yang disertai trombositopenia mempunyai kadar serum trombopoietin yang lebih tinggi daripada pembanding yang sehat.

Aktivitas trombopoiesis dapat digambarkan dengan nilai IPF (*Immature Platelet Fraction*) yang merupakan sel trombosit muda yang dapat diperiksa dengan *hematology analyzer Sysmex XE-2100* menggunakan metode *flow cytometry*. Nilai IPF meningkat bila hasil trombosit meningkat, sedangkan bila proses hasil menurun, nilai IPF juga rendah.⁹

Monteagudo, *et al.*¹⁰ menyatakan bahwa pemeriksaan *reticulated platelet* (RP) dapat untuk pemeriksaan penyaring guna menentukan penyebab trombositopenia. Nilai RP $> 11,08$ % mempunyai kepekaan dan kekhasan yang baik (93% dan 85%) untuk membedakan trombositopenia dengan aktivitas trombopoiesis meningkat dan dengan yang beraktivitas

trombopoiesis normal atau turun. Menurut Abe, *et al.*¹¹ nilai IPF 7,7% dinyatakan sebagai titik terbaik dengan kepekaan dan kekhasan tertinggi (86,8% dan 92,6%) untuk membedakan kelompok trombopoiesis yang meningkat dengan yang normal atau yang tertekan. Berdasarkan pernyataan di atas dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan RP atau IPF ini dapat digunakan untuk memperkirakan kecepatan hasil trombosit di sumsum tulang.

Pemeriksaan IPF dapat dilakukan bersama-sama dengan pemeriksaan darah lengkap menggunakan *hematology analyzer Sysmex XE-2100* dengan metode *flow cytometry* dengan biaya yang relatif murah dan waktu yang sangat singkat. Karena pemeriksaan TPO mahal, hasil telitian sebelumnya terkait TPO masih berbeda-beda, serta melihat manfaat pemeriksaan IPF yang cukup besar dan dapat dilakukan dengan mudah dan murah, maka penelitian ini dilakukan untuk menentukan apakah ada hubungan antara kadar serum trombopoietin dan nilai IPF serta melihat kemungkinan apakah pemeriksaan IPF ini dapat menggantikan pemeriksaan trombopoietin.

METODE

Penelitian dimulai pada bulan Januari 2011 sampai selesai. Jenis penelitian adalah analitik dengan amatan berancangan potong silang (*cross-sectional*). Populasi dalam penelitian ini adalah penderita sirosis hati dewasa yang berumur > 18 tahun¹² yang dirawat di Ruang Perawatan Ilmu Penyakit Dalam atau pasien yang berobat di Poliklinik Gastro-Hepatologi RSUD Dr. Soetomo. Pada penelitian ini patokan kesertaan yang ditetapkan adalah: Penderita sirosis hati dengan trombositopenia (trombosit $< 150.000/\mu\text{L}$) tanpa memperhitungkan derajat keparahan penyakit (*Child Pugh A/B/C*); Penderita sirosis hati tersebut sudah dilakukan USG hati dengan hasil mendukung keadaan penyakitnya; Penderita sirosis hati tersebut di atas telah diperiksa fungsi hatinya secara lengkap, untuk digunakan menentukan derajat keparahan penyakitnya. Patokan tidak disertakan dalam penelitian ini adalah: Penderita yang minum obat-obatan dan mempengaruhi jumlah trombosit; Penderita mengalami perdarahan dalam satu (1) minggu sebelum pengambilan sampel; Penderita tidak memenuhi patokan kesertaan. Sampel penelitian untuk pemeriksaan IPF menggunakan darah EDTA yang diperiksa menggunakan *hematology analyzer Sysmex XE-2100*. Kadar serum trombopoietin secara kuantitatif diperiksa dengan *Quantikine® human Tpo ELISA kit* (R&D Systems).

Hasil telitian kemudian diolah secara statistik dengan uji kenasaban *Pearson's* dan *Spearman's Rank*

correlation test. Semua analisis statistik data penelitian ini dilakukan dengan bantuan perangkat lunak SPSS yang disertai penggunaan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama kurun waktu delapan (8) bulan, terkumpul 31 pasien/penderita yang memenuhi patokan kesertaan dan penolakan. 31 sampel yang terkumpul terdiri, 74,2% (23) laki-laki dan 25,8% (8) perempuan. Umur mereka berkisar antara 37–75 tahun. Sampel terbanyak yaitu 10 orang berumur antara 50–59 tahun dengan rerata 53,42 tahun. Sebagian besar sampel mengalami asites, yaitu sebanyak 28 orang (90,3%) serta empat (4) orang di antaranya mengalami ensefalopati hepatic. Kadar Hb sampel berkisar antara 2,2–12,2 dengan rerata 9,09 g/dL. Sebagian besar sampel juga mengalami kurang darah yaitu kadar Hb kurang dari 11 g/dL sebanyak 24 orang (77,4%) (Tabel 1)

Hasil pemeriksaan kadar serum TPO pada penelitian ini berkisar antara 23,5–96,6 pg/mL dengan rerata

45,1 pg/mL dan SD 14,93. Kisaran normal kadar TPO dalam serum orang sehat adalah 20 –240 pg/mL.¹³ Pada penelitian ini, besar kadar TPO beragam baik pada *Child A*, *B*, maupun *C*. Pada penderita dengan *Child A* kadar TPO 46,9 (45,4–48,4), *Child B* 45,01 (23,5–96,6) dan *Child C* 45,41 (23,5–58,4).

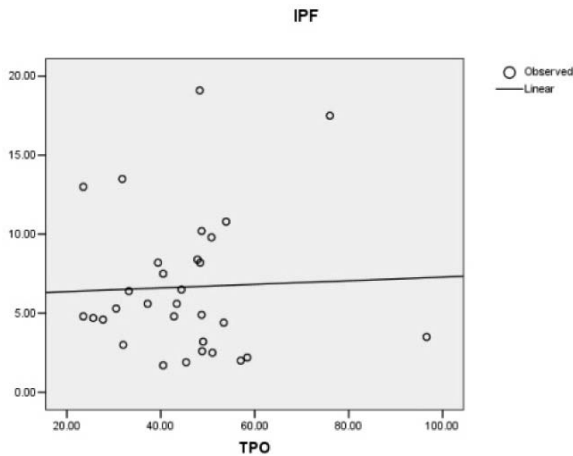
Pemeriksaan IPF pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *hematology analyzer Sysmex XE-2100*. Nilai IPF di orang sehat beragam yaitu antara 1,1%–6,1%.²² Pada penelitian ini, nilai IPF beragam mulai dari yang terendah 1,7% sampai tertinggi 19,1%, dengan rerata 6,7% dan SD 4,5%.

Hubungan antara nilai IPF dan kadar TPO dengan uji kenasaban *Pearson's*, menunjukkan tidak terdapat kenasaban koefisien *Pearson* $r = 0,38$ dan $p = 0,837$ (Gambar 1).

Pada penelitian ini, derajat keparahan penyakit ditentukan dengan menggunakan patokan *Child Turcotte-Pugh* yaitu *Child A* (angka 5–6), *Child B* (angka 7–9) dan *Child C* (angka 10–15). Hasil pemeriksaan kadar TPO pada penelitian ini beragam dengan nilai 23,5–96,6 pg/mL sementara nilai IPF berkisar antara 1,7–19,1%. Hasil pemeriksaan nilai IPF dan kadar TPO setiap kelas *Child* dapat dilihat di Tabel 2.

Tabel 1. Ciri sampel penelitian

Tolok ukur	Jumlah	Persentase (%)	Rentang	Rerata
Jenis kelamin				
Laki-laki	23 orang	74,2		
perempuan	8 orang	25,8		
Umur				
< 40 tahun	2 orang	6,4	37–75	53,42
40–49 tahun	9 orang	28,1		
50–59 tahun	10 orang	31,2		
60–69 tahun	8 orang	25,8		
> 69 tahun	2 orang	6,4		
Asites (+)	28 orang	90,3		
(-)	3 orang	9,7		
Encephalopathy hepatic (+)	4 orang	12,9		
(-)	27 orang	87,1		
Hemoglobin (g/dL)			2,2–12,2	9,09
Anemia (+) (Hb < 11 g/dL)	24 orang	77,4		
(-)	7 orang	22,6		
Faktor Risiko				
HBsAg	13 orang	40,9		
anti HCV	2 orang	6,4		
Alkohol	1 orang	3,2		
Tidak diketahui	15 orang	48,4		
Splenomegali (+)	19 orang	61,3		
(-)	12 orang	38,7		
Peningkatan PPT	15	48,4	4–23,8 detik	9,99 detik
Kadar albumin (g/dL)			1,6–3,6	2,4
Kadar bilirubin total (mg/dL)			0,41–17,93	4,59
trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			28–148 ribu	78,48 ribu
Derajat keparahan				
<i>Child A</i>	2 orang	6,4		
<i>Child B</i>	9 orang	29		
<i>Child C</i>	20 orang	64,5		
AST			27–658	118,34
ALT			16–309	51,4



Gambar 1. Diagram baur kenasaban antara kadar TPO dan nilai IPF ($r=0,038$; $p=0,837$).

Tabel 2. Kadar serum TPO dan nilai IPF berdasarkan derajat keparahan penyakit (kelas *Child score*)

Kelas <i>Child Turcotte-Pugh</i>	n (%)	Kadar serum	
		TPO (pg/mL)	Nilai IPF (%)
A	2 (6,5)	46,9 (45,4–48,4)	6,9 (5,6–8,2)
B	9 (29,0)	45,0 (23,5–96,6)	6,2 (2,0–10,2)
C	20 (64,5)	45,4 (23,5–58,4)	6,8 (1,7–19,1)

Dengan uji *Spearman's rank test* diketahui bahwa tidak ada kenasaban yang bermakna antara derajat keparahan penyakit dengan kadar TPO ($r=-0,086$; $p=0,648$), dan antara derajat keparahan penyakit dengan nilai IPF ($r=0,02$; $p=0,917$) (Gambar 2).

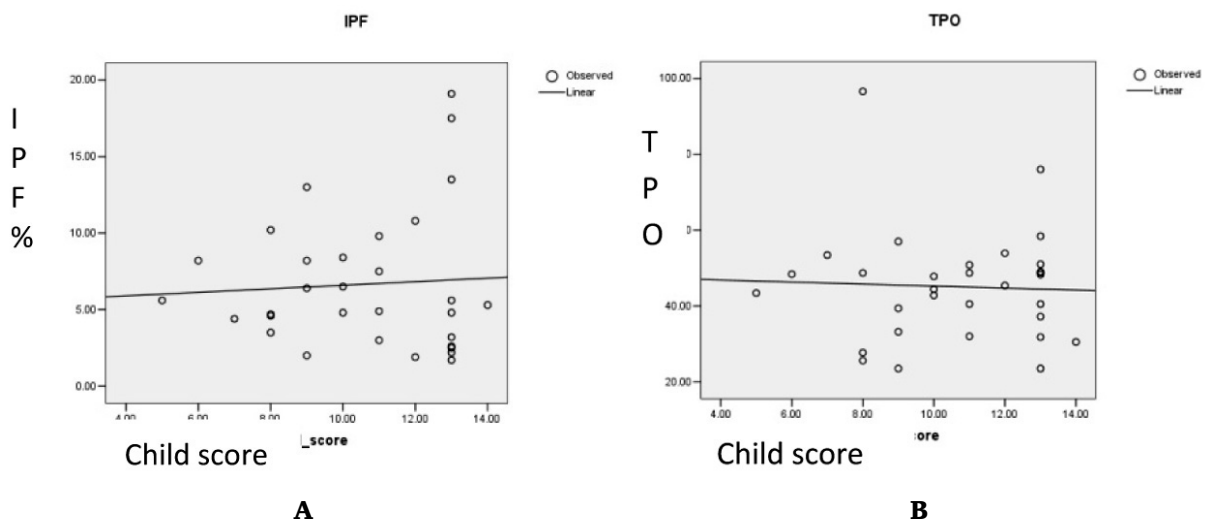
Analisis statistik dengan *Student t-test*, diperoleh hasil bahwa kadar TPO dan nilai IPF tidak berhubungan dengan splenomegali. Ini dibuktikan dengan nilai IPF di penderita dengan splenomegali dan

tanpa splenomegali tidak berbeda bermakna dengan $p=0,301$, sementara untuk TPO nilai $p = 0,575$.

Kenasaban nilai IPF dan kadar TPO pada sirosis hati

Jumlah trombosit sering digunakan sebagai petunjuk beratnya penyakit hati. Meskipun hasilan trombopoietin yang tidak cukup dan yang trombosit turun dianggap sebagai penyebab utama trombositopenia pada sirosis hati, tetapi mekanisme yang melatarbelakanginya belum dapat diterangkan secara lengkap.¹⁴ Pada penelitian ini, IPF tidak berhubungan dengan kadar serum trombopoietin. Peningkatan IPF tidak linier dengan peningkatan kadar trombopoietin ataupun sebaliknya. Padahal salah satu bahan yang paling berpengaruh terhadap hasilan trombosit adalah trombopoietin, yang merupakan salah satu *growth factor* untuk trombopoiesis. Kaushansky¹⁵ dan Bunting *et al.*¹⁶ menyatakan bahwa trombopoietin merupakan pengatur fisiologi utama untuk hasilan trombosit. Penyebab IPF tidak berhubungan dengan kadar TPO, dapat disebabkan oleh banyak kemungkinan, baik dari sisi IPF maupun trombopoietin.

Immature Platelet Fraction dapat menunjukkan kecepatan hasilan trombosit. Bila proses trombopoiesis meningkat, maka nilai IPF juga akan meningkat. Namun, ternyata banyak hal yang mempengaruhi proses trombopoiesis ini terjadi. Antara lain: jumlah trombosit yang ada di peredaran, kadar trombopoietin dan *platelet growth factor* yang lain, adanya perdarahan, meningkatnya kerusakan trombosit di perifer karena otoantibodi terhadap trombosit, dapat juga karena splenomegali. Trombopoietin ini merupakan pengatur utama pada hasilan trombosit yang dihasilkan terutama di hati. Sehingga bila ada



Gambar 2. Diagram baur kenasaban antara A: IPF dan *Child score*, B: TPO dengan *Child*.

penyakit tertentu di hati apalagi merupakan penyakit kronis, maka akan mengganggu hasil trombopoietin. Dan selanjutnya kemungkinan kadar TPO akan merendah, yang menyebabkan penurunan hasil trombosit terjadi, dan terjadi trombositopenia. Hasil trombosit yang turun akan menyebabkan nilai IPF merendah. Pada penelitian ini didapatkan bahwa turun atau naiknya kadar trombopoietin tidak linier dengan turun atau naiknya nilai IPF. Nilai IPF dipengaruhi proses trombopoiesis, sementara proses tersebut sendiri dipengaruhi banyak hal, yaitu bukan hanya oleh kadar TPO saja. Jadi dapat disimpulkan bahwa trombositopenia yang terjadi pada sirosis hati bukan hanya disebabkan oleh karena penurunan hasil trombosit oleh sumsum tulang akibat rendahnya kadar TPO, tetapi kemungkinan ada banyak faktor lain yang lebih berperan. Hal ini sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Stockelberg, *et al.*¹⁷ yang menyatakan bahwa hasil TPO dipertahankan dalam keadaan sirosis hati dan gagal ginjal. Trombositopenia pada sirosis hati bukan disebabkan oleh gangguan hasil TPO. Aref, *et al.*¹⁸ juga menyatakan hal yang sama bahwa kadar TPO tidak berperan dalam kejadian trombositopenia di pasien sirosis hati. Keberadaan faktor lain mungkin lebih berperan. Hasil yang sebaliknya dikemukakan oleh Goulis *et al.* dalam penelitiannya bahwa hasil TPO yang tidak cukup, menjadi penyebab utama trombositopenia pada sirosis hati. Ini dibuktikannya di pasien sirosis hati yang mengalami pencangkokan hati. Di pasien ini, hasil TPO membaik kembali setelah operasi, trombositopenianya mengalami perbaikan.

Perdarahan juga akan mempengaruhi kecepatan trombopoiesis, karena pada perdarahan akan banyak terpakai trombosit. Bila respons sumsum tulang masih baik, didukung oleh kadar TPO yang masih cukup, maka hasil trombosit akan meningkat sebagai respons terhadap terjadinya pemakaian trombosit yang meningkat. Keadaan ini akan ditunjukkan dengan nilai IPF yang juga meningkat. Dalam penelitian ini perdarahan yang terjadi sudah disingkirkan pada saat pengambilan sampel penelitian, sehingga kemungkinan bahwa perdarahan menjadi faktor pengganggu terhadap hasil pemeriksaan IPF dapat disingkirkan.

Kerusakan trombosit di perifer yang meningkat disebabkan oleh antibodi antitrombosit juga sangat berpengaruh terhadap nilai IPF. Mekanismenya sama seperti pada perdarahan, yaitu trombopoiesis akan meningkat sebagai respons terhadap jumlah trombosit yang turun akibat kerusakan yang meningkat. Pada splenomegali juga demikian, trombopoiesis akan meningkat karena adanya trombositopenia di perifer akibat penyebaran di peredaran yang turun. Trombopoiesis yang meningkat, akan menyebabkan

nilai IPF juga meningkat. Pada penelitian ini keberadaan splenomegali belum bisa dikeluarkan dari sampel, sehingga pengkaji ini mengolah data dengan membedakan antara populasi sampel dengan splenomegali dan yang bukan. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara nilai IPF di kelompok splenomegali dan yang bukan, sehingga dapat dikatakan bahwa keberadaannya dalam penelitian ini tidak mempengaruhi nilai IPF.

Kenasaban antara IPF dan TPO yang tidak ada juga dapat disebabkan karena banyak hal yang mempengaruhi hasil TPO. TPO terutama dihasilkan di sel hati, tetapi juga dibuat di organ lain. Pada sirosis hati, kadar TPO akan turun. Pada penelitian ini didapatkan kadar TPO masih normal, kemungkinan karena terjadi mekanisme kompensasi organ lain penghasil TPO seperti: ginjal, limpa, paru, sumsum tulang dan otak. Di samping itu kemungkinan ditambah dengan kemampuan hati yang masih tersisa yang menyebabkan penderita sirosis hati masih mampu menghasilkan TPO dalam batas normal walaupun mungkin relatif rendah. Di samping itu, dalam salah satu kepustakaan dijelaskan bahwa meskipun TPO dihasilkan oleh hati secara tetap, tetapi pembersihan dari peredaran bergantung ikatan reseptornya di trombosit dan megakariosit. Jadi kadar TPO di peredaran selain bergantung pada pembuatan di hati juga bergantung pada *peripheral uptake*.¹⁹

Kenasaban antara IPF dan TPO terkait derajat keparahan penyakit

Pada penelitian ini, untuk menentukan derajat keparahan penyakit digunakan patokan angka *Child Turcotte-Pugh (Child Turcotte-Pugh score)*, terdiri atas *Child A* (angka 5–6), *Child B* (angka 7–9) dan *Child C* (angka 10–15). Setelah dianalisis statistik ternyata tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara IPF dan derajat keparahan penyakit. Ada beberapa hal yang mungkin berkaitan dengan hasil ini. Pertama, mengenai sebaran sampel. Pada penelitian ini, sampel setiap kelas *Child* tersebar tidak merata, yaitu: *Child A* hanya 2 orang, *Child B* 9 orang dan *Child C* 20 orang, sehingga akan mempengaruhi perhitungan statistik. Sebaran sampel yang tidak merata ini disebabkan pasien sirosis berobat pada saat tahapan penyakit sudah lanjut, sudah mengalami dekompensasi, sehingga akhirnya sampel lebih banyak yang masuk ke dalam patokan *Child C*. Kedua, mungkin berkaitan dengan faktor yang mempengaruhi proses trombopoiesis. Meskipun semua sampel penelitian ini adalah penderita dengan trombositopenia, tetapi penyebabnya sendiri belum jelas. Bila penyebab trombositopenianya karena faktor perifer, maka nilai IPF akan tinggi karena hasilnya tidak terganggu. Sementara kalau trombositopenianya karena gangguan

pembuatan (respons sumsum tulang terganggu atau TPO rendah) maka IPF akan turun. Pada penelitian ini faktor penyebab trombositopenia yang terjadi di sampel yang tersebar pada berbagai derajat sirosis hati juga belum dapat diketahui secara pasti. Karena itu nilai IPF pun juga beragam, ada yang tinggi dan ada yang rendah.

Pada penelitian ini, juga tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar trombopoietin dengan derajat keparahan penyakit. Tidak ditemukan hubungan linier di antara keduanya, diduga hal ini ada beberapa kemungkinan penyebab. Pada sirosis hati, antara *Child A*, *B* dan *C* mempunyai tingkat kerusakan fungsi hati berbeda. Diperkirakan kemampuan pembuatan TPO pun akan berbeda. Akan tetapi seperti penjelasan di atas, bahwa hasil TPO tidak hanya di hati, tetapi juga di organ lain sebagai kompensasi. Diperkirakan kemampuan kompensasi ini di setiap individu berbeda, sehingga kadar TPO di sampel akhirnya juga beragam, tidak sesuai dengan beratnya penyakit. Hasil ini sesuai dengan hasil telitian Juliana dan Wibawa,²⁰ yaitu tidak ditemukan kenasaban yang bermakna antara derajat penyakit sirosis hati dengan konsentrasi TPO serum. Namun, telitian Koruk *et al.*⁶ mendapatkan hasil sebaliknya, yaitu bahwa di pasien sirosis hati, kadar serum TPO akan turun sesuai dengan derajat keparahan penyakit. Perbedaan hasil ini mungkin karena ketidak-samaan ciri dan sebaran sampel.

Pengaruh splenomegali terhadap nilai IPF dan kadar serum trombopoietin penderita sirosis hati

Ada tidaknya splenomegali di penderita sirosis hati tidak berpengaruh terhadap nilai IPF dan kadar trombopoietin. Nilai IPF di pasien dengan splenomegali tidak berbeda bermakna dengan yang tanpanya, hal ini sekali lagi berkaitan dengan trombopoiesis. Dalam keadaan sehat, bila terjadi splenomegali, maka akan terjadi gangguan penyebaran trombosit karena banyak yang terperangkap di limpa sehingga terjadi trombositopenia. Sebagai respons, sumsum tulang akan meningkatkan trombopoiesis sehingga nilai IPF akan meningkat. Hal ini tentunya bila didukung faktor trombopoiesis yang masih baik. Namun, bila faktor tersebut tidak mendukung, misalnya kadar TPO rendah (tidak cukup), maka proses trombopoiesis akan terganggu dengan akibat nilai IPF akan merendah. Pada penelitian ini antara penderita splenomegali dan yang bukan tidak diketahui dengan jelas, apakah menurunnya trombositopenia murni disebabkan oleh faktor perifer ataukah juga karena faktor produksi. Hal ini mungkin dapat dijelaskan mengapa nilai IPF antara penderita splenomegali dan yang bukan tidak berbeda secara bermakna.

Namun, dalam penelitian ini trombosit di penderita splenomegali tidak berbeda bermakna bila dibandingkan keadaan trombosit pada yang bukan splenomegali. Hal ini dikarenakan banyak faktor yang menyebabkan trombositopenia pada sirosis hati. Splenomegali hanya menjadi salah satu faktor penyebab. Hasil ini sesuai dengan telitian Li *et al.*²¹ yang tidak menemukan kenasaban antara jumlah trombosit dan *spleen index* serta antara kadar TPO dan hal yang sama (*spleen index*). Dalam penelitian ini, kadar TPO penderita splenomegali tidak berbeda bermakna dengan kadar TPO penderita yang bukan. Hal itu terjadi mungkin karena limpa tidak berkaitan langsung dengan kadar TPO dalam serum. TPO harus dikaitkan dulu dengan jumlah trombosit di peredaran karena trombosit berkaitan dengan klirens TPO. Namun karena dalam penelitian ini jumlah trombosit ternyata tidak dipengaruhi oleh keberadaan splenomegali, akhirnya TPO pun tidak dipengaruhi oleh keberadaannya.

Beberapa keterbatasan yang masih ada mungkin dapat diperbaiki pada penelitian selanjutnya, terutama dalam hal yang terkait jumlah sampel dan penyebarannya di antara kelas *Child*. Di samping itu faktor yang mempengaruhi trombopoiesis harus dapat dikeluarkan seperti: keberadaan splenomegali, perdarahan, dan lain-lain. Penyebab trombositopenia harus ditentukan dahulu, sehingga kenasaban antara IPF dan TPO mungkin akan menjadi lebih jelas.

SIMPULAN

Dalam telitian ini tidak didapatkan kenasaban yang bermakna antara nilai IPF dan kadar serum trombopoietin, serta nilai IPF dan kadar trombopoietin tidak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boyer JL. proceedings of the Falk Symposium 115 held in Basel, Switzerland, 22-24 October, (part II of the Basel Liver Week 1999; XI International Congress of Liver Diseases) dalam Liver cirrhosis and its development, Volume 115 dari Falk symposium, Springer, 2001.
2. Tillmann HL. The Current Status of Thrombopoietins in the management of Liver Disease, Gastroenterology & Hepatology 2010; 6 (11, November): 697-700.
3. Poordad F Review Article: Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease, Aliment Pharmacol Ther 2007; 26 (1): 5-11.
4. Freni MA *et al.* Serum Thrombopoietin in Chronic Liver Disease: Relation to Severity of the Disease and Spleen Size, Hepatogastroenterology, 2002; 49(47):1382-5 (abstract)
5. McHutchison JG *et al.* Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C, The New England Journal of Medicine 2007; 357(22): 2227-36.

6. Koruk *et al.* Serum Thrombopoietin Levels in Patients with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis, and its relationship with circulating Thrombocyte counts, *Hepatogastroenterology* 2002; 49(48 Nov-Dec): 1645–8 (Abstract)
7. Kawasaki MD *et al.* Serum Thrombopoietin Levels in Patients with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis, *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94(7): 1918–1922. (Abstract)
8. Kitano K *et al.* Liver Cirrhosis with Marked Thrombocytopenia and Highly Elevated Serum Thrombopoietin Levels, *Int J Hematol* 1999; 70(1 Jul): 52–5.
9. Briggs C *et al.* Assesment of an Immature Platelet Fraction (IPF) in Peripheral Thrombocytopenia, *British Journal of haematology* 2004; 126: 93–99.
10. Monteagudo M, *et al.* Reticulated Platelets as a screening test to identify Thrombocytopenia Aetiology, *Q J Med* 2008; 101: 549–555.
11. Abe Y, *at al.* A Simple Technic to determine Thrombopoiesis level Using Immature Platelet Fraction (IPF), *Thrombosis Research* 2006; 118 (4): 463–469. (Abstract)
12. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, 2011, di unduh dari <http://www.who.int/sysmedia/media/resources/who-logo-en.jpg> pada tanggal 19 sept 2011.
13. Wolber EM dan Jelkmann W. Thrombopoietin: The Novel Hepatic Hormon, *News Physiol. Sci.* 2002; 17 February: 6–10.
14. Nomura, *et al.* immature Platelet Fraction Measurement in Patients with Chronic Liver Disease: a convenient marker for Evaluating Cirrhotic Change, *International Journal of Laboratory Hematology*, 2010; 32 (3 June): 399–306. (Abstract)
15. Kaushansky K. Thrombopoietin: The Primary Regulator of Platelet Production, *Blood The journal of he American Society of Hematology* 1995; 86 (2 july 15): 479–428.
16. Bunting S, *et al.* Normal Platelets and Megakaryocytes Are Produced In Vivo in the Absence of Thrombopoietin, *Blood* 1997; 90 (9, November 1): 3423–342.
17. Stockelberg D, *et al.* Plasma Thrombopoietin levels in Liver Cirrhosis and Kidney Failure, *Journal of Internal Medicine* 1999; 246: 471–475.
18. Aref *et al.* Thrombopoietin (TPO) Levels in Hepatic Patients with Thrombocytopenia, *Hematology*, oct/dec, 2004; 9 (5–6): 351–356. (abstract)
19. Eissa LA, *et al.* Thrombopoietin Level in Patients with Chronic Liver Disaease, *Annals of Hepatology* 2004; 7(3 July–September): 235–244.
20. Juliana IM & Wibawa IDN. Korelasi Antara Derajat Penyakit Sirosis Hati Berdasarkan Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh dengan Konsentrasi Trombopoietin Serum, *Jurnal Penyakit Dalam* 2008; 9 (1): 23–35.
21. Li Q, *et al.* The relationship among the counts of platelet, thrombopoietin and spleen index in patients with liver cirrhosis, *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2004;12(4, Apr): 210–2. (abstract)
22. Yamaoka G, *et al.* The Immature Platelet Fraction is a Useeful Marker for Predicting the Timing of Platelet Recovery in Patients with cancer After Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Int. Jnl. Lab. Hem* 2010; 32: e208–e216.