KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Korelasi antara Persentase Trombosit yang Mengekspresikan *P-Selectin* dan Nilai *Corrected Count Increment* (CCI) Pasca Transfusi Trombosit pada Pasien Anak dengan Keganasan

INTISARI

Latar belakang: Manipulasi trombosit selama penyimpanan menimbulkan *platelet storage lesion* (PSL) yang berdampak pada peningkatan jumlah trombosit yang aktif dan mengekspresikan *P-selectin.* Peningkatan ekspresi molekul ini dapat menyebabkan peningkatan bersihan trombosit pasca transfusi sehingga menurunkan efikasi transfusi trombosit yang dinilai dengan *corrected count increment* (CCI). Namun demikian, beberapa penelitian masih belum dapat membuktikan hubungan trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* dengan nilai CCI.

Tujuan: Mengetahui korelasi antara persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* dan nilai CCI pasca transfusi trombosit pada pasien anak dengan keganasan.

Metode: Penelitian analitik observasional prospektif ini melibatkan pasien trombositopenia di ruang rawat hematologi-onkologi anak, RSUP Dr. Sardjito selama periode 2 bulan. Setiap TC diukur persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* sebelum ditransfusikan dan 1 jam setelahnya dilakukan perhitungan CCI. Karakteristik subjek dan TC yang ditransfusikan disajikan sesuai jenis datanya dan diperbandingkan berdasarkan nilai CCI <7500 dan ≥7500. Uji korelasi dilakukan antara CCI dengan persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* dan variabel lainnya.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 43 subjek penelitian dengan 29 subjek (67,4%) diantaranya memiliki nilai CCI ≥7500. Persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* pada TC yang ditransfusikan pada kelompok subjek dengan CCI <7500 ditemukan lebih tinggi daripada kelompok CCI ≥7500 (20,55% vs. 13,45%; p<0,05). Pada kelompok CCI ≥7500, TC yang diberikan juga memiliki lama simpan yang lebih pendek (2 hari vs. 2,5 hari; p=0,12) yang meskipun secara statistik tidak bermakna namun ditemukan korelasi yang cukup kuat antara lama simpan TC dengan persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* (r=0,656; p<0,05). Peningkatan persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* berkorelasi terhadap penurunan CCI (r=-0,404; p<0,05) akan tetapi pada penelitian ini, tidak ditemukan korelasi antara data klinis subjek dan karakteristik TC dengan CCI.

Kesimpulan: Pada penelitian ini ditemukan korelasi dengan kekuatan sedang dan bernilai negatif antara persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* dan dan nilai CCI pasca transfusi trombosit pada pasien anak dengan keganasan.

Kata kunci: transfusi trombosit, *platelet storage lesion, P-selectin*, CCI.

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

The Correlation between Percentage of P-Selectin-expressed Platelet and Corrected Count Increment (CCI) after Platelet Transfusion in Pediatric Malignancy

ABSTRACT

Background: Manipulation during storage will lead to platelet storage lesion and increased the percentage of activated platelet that express P-selectin on the surface. This situation is in line with the increase of platelet clearance after transfusion. It causes decrease of transfusion efficacy which assessed by post-transfusion corrected count increment (CCI). Furthermore, other studies have not been able to prove the correlation of P-selectin expressed platelet with CCI and still debating until now.

Objective: This study aimed to determine the correlation of P-selectin-expressed Platelet Percentage and CCI after platelet transfusion in pediatric malignancy.

Methods: This study is an analytic observational prospective study enrolled all pediatric patients in "Estella ward" Dr. Sardjito Hospital. To investigate the platelet activity during storage, P-selectin expression levels in the TC products measured before transfusion. The calculation of CCI will also be performed an hour after transfusion. The characteristics of subjects and TC will be presented in this study. The subjects in this study will be divided into 2 groups: CCI <7500 and ≥7500 to compare P-selectin expression, the characteristics of subject and TCs among them. Furthermore, a correlation test between CCI with and another variable will be performed. Results with p-value <0.05 will be considered as statistically significant

Result: This study enrolled 43 subjects with 29 subjects (67.4%) of whom had a CCI ≥7500. The percentage of P-selectin-expressed platelet in the group of subjects with CCI <7500 was found to be higher than the CCI group ≥7500 (20.55% vs. 13.45%; p <0.05). In the CCI group of ≥7500, the TC given also had a shorter storage duration (2 days vs. 2.5 days; p = 0.12) which although was not statistically significant but had a strong correlation between the storage duration and the percentage of P-selectin-expressed platelet (r = 0.656; p <0.05). The increase in the percentage of platelets expressing P-selectin correlated (r = -0.404; p <0.05) to the decrease in CCI but in this study, no correlation was found between the clinical data of the subject and the characteristics of TC with CCI.

Conclusion: There is a moderately negative correlation between percentage of P-selectin-expressed platelet and CCI after platelet transfusion in pediatric malignancy

Keywords: Platelet transfusion, platelet storage lesion, P-selectin, CCI.

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB I.

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Transfusi darah merupakan salah satu bentuk terapi medis yang penting dan menjadi satu-satunya terapi yang dapat menyelamatkan nyawa pada kondisi klinis tertentu, salah satunya adalah trombositopenia. Trombositopenia merupakan kondisi berkurangnya jumlah trombosit dalam darah tepi di bawah batas rentang normal. Kondisi ini umum terjadi pada pasien dengan keganasan yang secara patofisiologi disebabkan oleh beberapa hal, di antaranya infiltrasi sel ganas pada sumsum tulang, efek kemoterapi antineoplastik, transplantasi *stem cell hematopoietic* serta kondisi klinis penyerta lain pada keganasan seperti sepsis dan koagulopati konsumtif (Castaman dan Pieri, 2018). Transfusi trombosit dalam praktik klinis digunakan untuk mencegah dan mengatasi perdarahan pada pasien dengan kondisi klinis tersebut. Saat ini, penggunaan transfusi trombosit untuk pasien dengan dengan keganasan menempati proporsi yang signifikan (hingga 67%) dari semua kebutuhan transfusi trombosit dan sebagian besar (69%) diberikan untuk mencegah perdarahan (Desborough *et al*., 2016).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mencatat bahwa setiap tahun sedikitnya 112,5 juta darah telah didonasikan yang hampir separuh lebih berasal dari negara maju dan setara dengan 19% penduduk dunia (WHO, 2013). Di Amerika Serikat, kebutuhan *Thrombocyte Concentrate* (TC) untuk ditransfusikan kepada pasien mendekati angka 9000 unit per hari (*American Red Cross*, 2018).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Demikian halnya di Indonesia, khususnya Unit Pelayanan Transfusi Darah di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang melaporkan 2.500-3.000 kantong darah ditransfusikan setiap bulan dan khusus produk TC terdapat kenaikan permintaan dari 29,52% pada tahun 2011 menjadi 36,9% pada tahun 2016. Kebutuhan transfusi TC paling banyak berasal dari bangsal perawatan anak yang mencapai lebih dari 50% dari keseluruhan permintaan TC di rumah sakit tersebut setiap tahunnya (UPTD, 2016).

Transfusi trombosit merupakan prosedur terapeutik bagi pasien trombositopenia, namun demikian sebagai suatu tindakan medis, transfusi trombosit tidak selalu memberikan hasil yang diharapkan. Salah satu indikator efikasi transfusi trombosit dinilai dengan *corrected count increment* (CCI). Nilai CCI ini dapat diperoleh dengan menghitung peningkatan jumlah trombosit pasca transfusi dibandingkan dengan luas permukaan tubuh pada suatu waktu tertentu pasca transfusi TC dosis tertentu pula (Shastry dan Chaudhary, 2012). Nilai CCI menunjukkan respon pasien yang ditandai peningkatan jumlah trombosit yang memadai pada kurun waktu tertentu pasca transfusi namun tidak menunjukkan fungsi trombosit itu sendiri. Nilai CCI 1 jam pasca transfusi < 7500 menunjukkan bahwa efikasi transfusi TC yang diberikan menghasilkan respon kurang baik dari pasien, sebaliknya nilai CCI 1 jam pasca transfusi ≥ 7500 menunjukkan efikasi yang baik (Heddle *et al*., 2008).

Respon terhadap transfusi trombosit yang rendah pada 2 episode transfusi atau lebih secara berturut-turut dengan dosis terapetik yang sudah tepat secara empirik disebut dengan *platelet refractoriness* (Josephson dan Hillyer, 2004).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Kondisi ini akan menyebabkan pasien akan membutuhkan lebih banyak lagi episode transfusi TC. Apabila episode transfusi TC pada seorang pasien semakin ba nyak, maka peluang terjadinya alloimunisasi pada pasien tersebut akan semakin besar sehingga kondisi trombositopenia refraktori akan semakin berat.

Kondisi *platelet refractoriness* berasal dari pemendekan *survival* trombosit yang ditransfusikan dalam sirkulasi pasien, baik karena faktor imun maupun non imun. Awalnya, hal ini diketahui terjadi pada 60-80% pasien dengan riwayat transfusi TC berulang dan dibuktikan pada fakta bahwa kondisi ini dijumpai pada 30-70% pasien dengan gangguan hematologi-onkologi yang memperoleh transfusi TC berulang (Slichter, 1988).

Mekanisme penyebab hilangnya trombosit yang ditransfusikan pada pasien masih belum sepenuhnya diketahui. Beberapa bukti ilmiah telah menunjukkan bahwa trombosit yang teraktivasi akan mempunyai viabilitas yang lebih rendah dengan mekanisme bersihan oleh organ retikuloendotelial pada pasien yang lebih cepat (Bikker *et al*., 2016; Holme *et al*., 1997; Rinder *et al*., 1991). Trombosit yang teraktivasi sebelum ditransfusikan diduga merupakan dampak dari *platelet storage lesion*. *Platelet storage lesion* (PSL) adalah akumulasi perubahan pada struktur dan fungsi trombosit sejak diambil dari donor sampai ditransfusikan pada resipien. Beberapa faktor penting yang berpengaruh terhadap kondisi ini antara lain metode pembuatan, lama penyimpanan, dan manipulasi saat penyimpanan sehingga menghasilkan penurunan efikasi dan *survival* secara *in vivo* (Mittal dan Kaur, 2015).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Selama aktivasi, trombosit akan mengalami perubahan bentuk (*discoid* menjadi *spheris*) dan mempunyai pseudopodia. Perubahan bentuk ini akan meningkatan ekspresi *glycoprotein* (GP) IIb/IIIa yang menyebabkan agregasi trombosit (Tormey dan Stack, 2014). Selain itu, terjadi pelepasan granula alfa yang salah satunya mengandung glikoprotein *P-selectin* pada permukaan trombosit. *P-selectin* dapat digunakan menjadi salah satu penanda adanya aktivasi trombosit (Michelson *et al*., 1996; Holme *et al*., 1997; Sut *et al*., 2017).

P-selectin atau *Cluster of Differentation* (CD) 62P merupakan sebuah molekul glikoprotein dari famili *selectin* dari trombosit yang telah aktif dan sel endotel. Molekul ini adalah bagian dari granula membran dari trombosit yang inaktif dan diekspresikan pada membran sel hanya pada saat degranulasi dan sekresi trombosit (Michelson *et al*., 1996). Pada saat diekspresikan, molekul ini memediasi adhesi dari lekosit, tetapi peran adhesi ini masih belum secara jelas. Namun demikian, terdapat dugaan bahwa peran adhesi lekosit ini merupakan kofaktor dalam proses koagulasi (Hamburger *et al*., 1990). Peningkatan ekspresi *P-selectin* ini diduga memicu peningkatan bersihan trombosit tersebut oleh karena adhesi molekul ini dengan monosit dan makrofag pada sistem retikuloendotelial (Elstad *et al*., 2015).

Meskipun telah ditemukan beberapa bukti ilmiah mengenai peran *P-selectin*, beberapa penelitian lain masih tidak dapat membuktikan peran molekul ini dalam peningkatan bersihan trombosit dalam sirkulasi yang memicu turunnya efikasi transfusi trombosit yang ditandai dengan rendahnya nilai CCI pasca transfusi (Berger *et al*., 2008; Krishnamurti *et al*., 1999; Michelson *et al*., 1996).

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Sampai saat ini, masih terdapat perbedaan pendapat oleh para peneliti mengenai peran *P-selectin* terhadap efikasi transfusi trombosit. Masih diperlukan adanya penelitian yang dapat membuktikan hubungan antara ekspresi *P-selectin* sebagai penanda aktivasi trombosit terhadap efikasi transfusi TC yang dinilai dengan CCI.

B. Perumusan Masalah

1. Terjadi peningkatan kebutuhan transfusi trombosit secara global dengan permintaan produk TC paling banyak berasal dari pasien hematologi-onkologi anak.
2. Terdapat kecenderungan pasien hematologi-onkologi anak akan mengalami transfusi trombosit berulang oleh karena kegagalan mencapai target jumlah trombosit yang diinginkan secara berturut-turut atau disebut *platelet refractoriness* yang dapat dinilai dengan CCI.
3. Produk TC yang disimpan akan mengalami *platelet storage lesion* sehingga trombosit menjadi aktif dengan derajat yang berbeda tergantung kualitas penyimpanannya. Trombosit yang aktif akan menyebabkan bersihan trombosit oleh sistem retikuloendotelial menjadi lebih cepat di dalam sirkulasi setelah ditransfusikan.
4. Trombosit yang aktif akan mengekspresikan berbagai macam penanda spesifik pada permukaan sel, salah satunya adalah *P-selectin* yang dapat diukur dengan flowsitometer.
5. Masih terdapat perbedaan pendapat dari beberapa peneliti mengenai peran *P-selectin* terhadap efikasi transfusi trombosit terkait peningkatan bersihan trombosit.

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

C. Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan penelitian berdasarkan uraian di atas adalah bagaimana korelasi antara persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* dan nilai CCI pasca transfusi trombosit pada pasien anak dengan keganasan?

D. Keaslian Penelitian

Keaslian penelitian ini dibandingkan dengan penelitian sebelumnya tersedia pada tabel 1.

Tabel 1. Keaslian Penelitian mengenai korelasi ekspresi *P-selectin* dengan CCI

Peneliti, tahun	Judul	Populasi	Hasil	Perbedaan dengan penelitian ini
Lim *et al*., 2008 (*Platelets* 2008; 19(5):328-334)	*Change of platelet activation markers using flow cytometry in patients with hematology/oncology disorders after transfusion*	24 subjek dewasa sakit dan 30 subjek sehat sebagai kontrol	Nilai CCI tidak berkorelasi dengan ekspresi CD62P (*P-selectin*) (r=0,275; p=0,156).	Usia populasi subjek penelitian
Holme *et al.,* 1997 (*Transfusion* 1997; 37:12-16)	*The expression of P-selectin during collection, processing, and storage of platelet concentrates: relationship to loss of in vivo viability*	61 subjek	Terdapat korelasi negatif yang lemah antara *P-selectin* dan persentase *recovery* pasca transfusi (r= -0.28; p<0,05)	- Adanya variasi usia subjek penelitian (dewasa dan anak) - *Outcome* adalah persentase *recovery/increment*
Saris *et al*., 2018 (Transfusion 2018)	*The quality of platelet concentrates related to corrected count increment: linking in vitro to in vivo*	74 subjek	Nilai CCI 1 jam berkorelasi dengan ekspresi epitope *P-selectin* (CD62P) pada trombosit (r = −0.45).	Variasi usia subjek penelitian (dewasa dan anak)

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

E. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara persentase trombosit yang mengekspresikan *P-selectin* dan nilai *Corrected Count Increment* (CCI) pasca transfusi trombosit pada pasien anak dengan keganasan.

F. Manfaat Penelitian

1. Bagi Dunia Klinis

   Dapat memberikan bukti ilmiah bahwa CCI dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk evaluasi keberhasilan terapi transfusi trombosit. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah bahwa aktivasi trombosit melalui ekspresi *P-selectin* dapat mempengaruhi efikasi pemberian transfusi TC bagi pasien sehingga prosedur-prosedur pengamanan produk TC haris dijaga agar aktivasi trombosit lebih awal dapat dicegah.

2. Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan

   Dapat memberikan bukti ilmiah sebagai bahan pertimbangan dalam membuat kebijakan pengolahan dan penyimpanan produk TC yang baik dalam UPTD/Bank Darah dalam rangka mempertahankan kualitas trombosit agar tetap memiliki efikasi yang baik saat ditransfusikan.

3. Bagi Ilmu Pengetahuan

   Menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai peran ekspresi *P-selectin* sebagai penanda aktivasi trombosit dalam efikasi pemberian transfusi TC.

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

A. Trombosit dan Aktivasi Trombosit

Trombosit adalah komponen darah yang berasal fragmentasi megakariosit di sumsum tulang, tidak memiliki inti, berdiameter hanya sekitar 2-3 µm dan berbentuk diskoid saat kondisi tidak aktif dalam sirkulasi darah. Dalam apusan darah tepi dengan cat Wright, trombosit tampak sebagai sel kecil, berbentuk ireguler, berrwarna keunguan dengan sitoplasma bergranuler, dan terletak di antara eritrosit-eritrosit (Hoffman, 2015). Sel ini memegang peranan penting untuk mempertahankan integritas vaskular serta mengatur hemostasis (Ghoshal dan Bhattacharyya, 2014).

Jumlah normal trombosit dalam sirkulasi berkisar antara 150.000-450.000/µL dan angka ini hanya menunjukkan dua pertiga dari keseluruhan jumlah trombosit dalam sirkulasi, sisanya mengalami sekuestrasi di limpa. Pada kondisi adanya kebutuhan hemostasis, trombosit dapat bergerak dari limpa menuju sirkulasi dan membentuk pseudopodia sebagai respon stimulus humoral maupun seluler serta akan melekat satu sama lain membentuk agregat (Ribatti dan Crivellato, 2007; Sharma dan Berger, 2011). Produksi agregat inilah yang menjadi fungsi utama trombosit sebagai hemostasis primer untuk membentuk sumbatan apabila terjadi kerusakan endotel pembuluh darah (Freynhofer *et al*., 2015).

Membran plasma trombosit merupakan fosfolipid berlapis ganda, tempat ekspresi berbagai macam reseptor permukaan sel. Reseptor ini mampu memicu

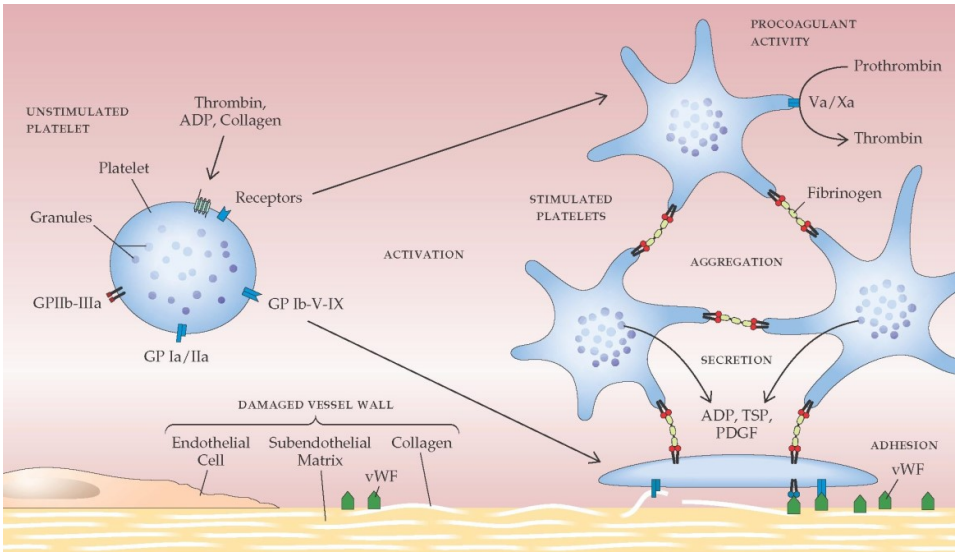
KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

pelepasan dua granula utama dalam sitoplasma trombosit yaitu granula alfa dan granula padat yang menyimpan berbagai molekul. Molekul-molekul ini berfungsi secara aktif dalam proses inisiasi koagulasi dan rekruitmen sel lain selama proses inflamasi. Granula alfa menyimpan molekul seperti *glycoprotein* (GP) IIb/IIIa, fibrinogen, *von Willebrand factor* (vWf), *platelet factor 4* (PF4), RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*) dan *P-selectin* sedangkan granula padat menyimpan molekul-molekul yang disekresi trombosit dalam kondisi aktif seperti katekolamin, serotonin, kalsium, *adenosine triphosphate* (ATP), dan *adenosine diphosphate* (ADP) (Jenne *et al*., 2013; Herter *et al*., 2014).

Aktivasi trombosit pada dasarnya berkaitan dengan inisiasi kaskade koagulasi. Pada saat terjadi kerusakan endotel, terdapat paparan kolagen dari endotel yang rusak. Kondisi ini akan direspon oleh trombosit dengan membentuk kompleks melalui reseptor GP-Ib-IX-V trombosit yang dijembatani oleh faktor von Willebrand sehingga trombosit dapat melakukan adesi pada endotel tersebut. Selain itu, molekul ADP akan dilepaskan oleh endotel dan mengaktifkan trombosit melalui reseptor $P2Y_1$ dan $P2Y_{12}$ serta *G-protein coupled receptor* (GPCR). Trombin juga meruapakan salah satu agonis trombosit yang dapat mengaktifkan trombosit melalui *protease activated receptor* (PAR) via GPCR. Trombosit yang aktif akan mengalami perubahan bentuk dan melepaskan isi granula dalam sitoplasma, baik alfa maupun padat yang dapat mengaktifkan trombosit inaktif disekitarnya. Aktivasi trombosit ditandai dengan peningkatan konsentrasi kalsium dalam sitosol dan mengaktifkan *specific activated signaling*

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

pathway. Perubahan bentuk trombosit menyebabkan aktivasi dari reseptor GP IIb/IIIa yang berperan dalam pembentukan ikatan silang antar trombosit melalui pengikatan ke fibrinogen atau vWf yang selanjutnya akan terbentuk sumbat trombosit (Ozaki *et al*., 2013; Herter *et al*., 2014).



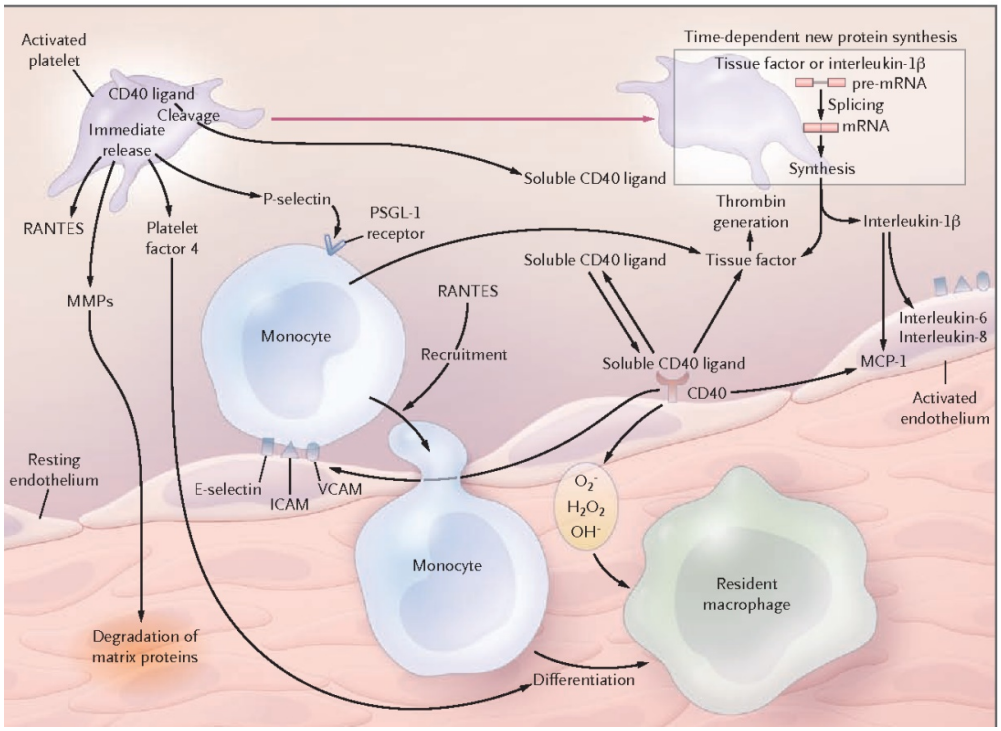
Gambar 1. Aktivasi Trombosit dan peranannya dalam hemostasis primer (Davi dan Patrono, 2007)

B. Ekspresi *P-selectin* pada trombosit aktif

Selama aktivasi, trombosit dapat melakukan adesi ke beberapa sel di sekitarnya, yaitu endotel dan lekosit seperti netrofil, monosit, serta limfosit. Interaksi ini menunjukkan peranan aktivasi trombosit dalam proses inflamasi, trombosis, dan aterogenesis. Ikatan antara trombosit dengan sel tersebut diperantarai oleh *P-selectin* atau CD62P dari granula alfa yang diekspresikan di membran sel dalam jumlah banyak saat kondisi aktif. Trombosit aktif juga mengekpresikan CD40L atau CD154 yaitu molekul ligan yang dapat berikatan sel

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

endotel dan sel dendritik sebagai respon inflamasi yang dapat menstimulasi molekul adesi endotel dan kemokin proinflamasi. Selain itu, trombosit yang aktif juga mengekspresikan *Platelet Factor*-4 dan RANTES yang berperan dalam mobilisasi imunitas bawaan seperti netrofil dan monosit (Thomas dan Storey, 2015; Jenne *et al.,* 2013)



Gambar 2. Ekspresi *P-selectin* pada trombosit aktif dan peranannya sebagai mediator inflamasi (Davi dan Patrono, 2007)

P-selectin merupakan salah satu dari dari tiga glikoprotein famili permukaan sel tipe 1 yang memiliki ukuran paling besar, sekitar 140 kDa. Struktur molekulernya memiliki domain N-terminal dari lectin, sembilan protein regulator, regio transmembran, dan ekor intrasitoplasmik yang pendek (Kansas, 1996). Molekul ini disimpan dalam granula alfa trombosit dan badan Weibel-

KORELASI ANTARA PERSENTASE TROMBOSIT YANG MENGEKSPRESIKAN P-SELECTIN DAN NILAI CORRECTED COUNT
INCREMENT (CCI) PASCA TRANSFUSI TROMBOSIT PADA PASIEN ANAK DENGAN KEGANASAN
FUAD ANSHORI, Dr. dr. Teguh Triyono, M. Kes., Sp. PK(K); Dr. dr. Tri Ratnaningsih, M. Kes., Sp. PK(K)
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Palade endotel yang terekspresikan ketika kedua sel tersebut teraktivasi. Ligan dari *P-selectin* disebut dengan *P-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1) dan merupakan satu-satunya ligand yang teridentifikasi baik dari segi struktur molekuler dan fungsinya (Johnston *et al*., 1999; Lorenzon *et al*., 1998).

Ekspresi *P-selectin* pada pemukaan trombosit diperkirakan mencapai 10.000 molekul atau setara kepadatannya dengan 350 tempat/μm^2 (Fujimoto *et al*., 2006). Tingginya tingkat ekspresi ini berpotensi menjadikan *P-selectin* sebagai salah satu penanda aktivasi trombosit. Penggunaan metode flowsitometri dapat menentukan berbagai molekul permukaan trombosit seperti *P-selectin*, CD63, kompleks GP Ib/Va/IX, GP IV, GP VI, GP Ib/IIIa namun hanya *P-selectin* yang secara konsisten dieskpresikan saat trombosit aktif (Michelson *et al*., 2005).

Selain berperan dalam adesi trombosit aktif dengan lekosit dan endotel, terdapat bukti ilmiah bahwa ekspresi *P-selectin* juga berperan dalam agregasi trombosit dengan menstabilkan interaksi GP IIb/IIIa-fibrinogen dan menstimulasi monosit untuk mengeluarkan *platelet activating factor* serta meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag (Blann *et al*., 2003). Ekspresi molekul ini pada trombosit, berkorelasi kuat dengan ukuran agregat trombosit dan apabila dilakukan penghambatan *P-selectin* dengan penambahan antibodi monoklonal terhadap *P-selectin*, maka terjadi deagregasi secara *in vitro* (Merten dan Thiagarajan, 2012).

C. Transfusi *Thrombocyte Concentrate* (TC)

Trombosit memiliki peran yang penting dalam hemostasis primer sehingga pada kondisi defek kuantitas maupun kualitas trombosit, tindakan transfusi TC