

LAPORAN KASUS

Refraktori Trombosit pada Ibu dengan Trombositopenia dalam Kehamilan

Nurul Hikmah,¹ Riska Subono,²¹Mahasiswa Program Studi Profesi Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak²Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soedarso Pontianak**Korespondensi:** Korespondensi: Nurul Hikmah; Email: nrlhikmah.syf@gmail.com; 08978151147**Abstrak**

Pendahuluan: Refraktori trombosit selalu menjadi masalah pada pasien trombositopenia karena meningkatkan risiko perdarahan spontan yang dapat mengancam jiwa. Kondisi ini menjadi penyulit dalam terapi pasien trombositopenia dan perdarahan. Penyebab paling sering refrakter pada pasien adalah nonimun seperti perdarahan, *fever/sepsis*, *splenomegaly*, *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT), *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *graft-versus-host disease* (GVHD), *vaso-occlusive diseases* (VOD), *drug-induced thrombocytopenia*. **Laporan Kasus:** Seorang wanita usia 23 tahun G2P1001 hamil 34 minggu presentasi kepala janin tunggal hidup dengan riwayat seksio cesarea dirujuk ke RSUD Dr. Soedarso dengan penurunan kadar trombosit (97.000 u/L). Pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan kadar hemoglobin (9,9 gr/dL) dan penurunan kadar trombosit (67.000 u/L). Pasien kemudian ditatalaksana dengan transfusi trombosit konsentrat untuk persiapan persalinan agar dapat mengurangi risiko maternal dan neonatal, pematangan paru janin, dan pemberian metilprednisolon untuk membantu kondisi trombositopenia. Setelah tatalaksana dilakukan, tidak terjadi peningkatan trombosit sesuai target dan berdasarkan formula corrected count increment (CCI), didapatkan hasil 3,472 x²/uL sehingga diduga terjadi refraktori trombosit pada pasien ini. **Kesimpulan:** Diagnosisnya ialah refraktori trombosit pada trombositopenia gestasional suspek proses imunologi. Pilihan pengobatan pada pasien ini ialah transfusi trombosit konsentrat dan kortikosteroid intravena. Refraktori trombosit dapat terjadi pada pemberian transfusi trombosit berulang maka terapi transfusi dilakukan dengan menilai secara holistik kondisi pasien.

Kata kunci: Refraktori Trombosit; Trombositopenia dalam Kehamilan; *Immune Thrombocytopenic Purpura*

Abstract

Introduction: Platelet refractory is a constant problem in thrombocytopenic patients because it increases the risk of life-threatening. This condition complicates the management of thrombocytopenic and bleeding patients. The most common causes of platelet refractory in patients are nonimmune such as bleeding, *fever/sepsis*, *splenomegaly*, *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT), *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *graft-versus-host disease* (GVHD), *vaso-occlusive disease* (VOD), *drug-induced thrombocytopenia*. **Case Report:** A 23-year-old G2P1001 at 34 weeks gestation with single pregnancy and cephalic presentation was referred to Dr. Soedarso General Hospital for indications of decreased platelet levels and a history of a cesarean section. Laboratory findings show thrombocytopenia (67.000/uL) and anemia with hemoglobin level 9,9 gr/dL. This patient was planned for thrombocyte concentrate transfusion to reduce maternal and fetal risks during delivery, corticosteroid for fetal lung maturity, and methylprednisolone to increase platelet counts. In this patient, platelet counts do not increase as expected and may have platelet refractoriness. **Conclusions:** The diagnosis is platelet refractory in gestational thrombocytopenia with suspected immunological

processes. Treatment options in these patients are platelet concentrate transfusion and intravenous corticosteroids. Platelet refractory can occur in the administration of repeated platelet transfusions, so transfusion therapy is carried out by assessing the patient's condition holistically.

Keywords: *Platelet refractoriness; thrombocytopenia in pregnancy; immune thrombocytopenic purpura*

PENDAHULUAN

Transfusi platelet bisa bertujuan terapeutik untuk pasien yang mengalami perdarahan baik karena trauma ataupun operasi, atau sebagai profilaksis untuk pasien dengan trombositopenia atau disfungsi platelet. Pada prosedur invasif, transfusi profilaksis umumnya bertujuan mempertahankan jumlah platelet di atas 50.000/L.¹ Peningkatan jumlah trombosit pasca transfusi yang lebih rendah dari perkiraan dikenal sebagai *platelet refractoriness*. Kondisi ini bisa disebabkan oleh faktor imun dan non-imun. Faktor imun memainkan peran sekitar 10-25% pada pasien *platelet refractoriness* termasuk *antibodies against four antigen classes*: HLA kelas I, *human platelet antigens* (HPAs), inkompatibilitas ABO, dan *drug-dependent antibody*. Refraktori trombosit dapat dipengaruhi oleh faktor imun dan nonimun

LAPORAN KASUS

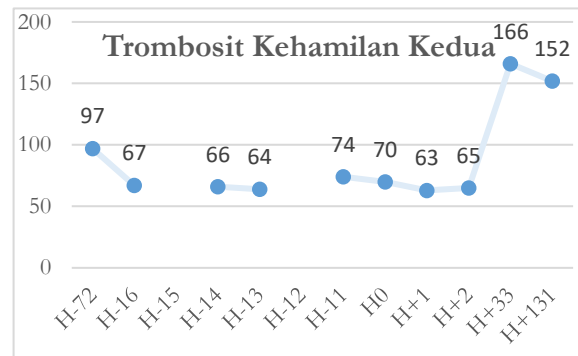
Seorang wanita, 23 tahun G2P1001 hamil 34-35 minggu janin tunggal hidup presentasi kepala dengan riwayat seksio cesarea satu kali datang ke poliklinik kandungan RSUD Dr. Soedarso dengan rujukan atas indikasi trombositopenia (99.000/uL). Riwayat kehamilan pertama dengan trombositopenia, anemia, oligohidramnion, dan gagal induksi 2 tahun yang lalu. Sejak usia 7 tahun, pasien sering mengalami gusi berdarah, muncul lebam di beberapa bagian tubuhnya secara tiba-tiba tanpa adanya terbentur, dan perdarahan yang cukup lama berhenti, serta lebam yang muncul di lokasi penyuntikan. Usia menarke pasien 12 tahun dengan dismenore ringan, siklus teratur dengan durasi 5-7 hari, dan mengganti pembalut 2-3 kali/hari. Hari pertama haid terakhir (HPHT) 22 Februari 2022. Pasien belum pernah menggunakan kontrasepsi.

di mana faktor nonimun berperan pada 60-80% kasus yang terjadi.² Faktor nonimun diantaranya perdarahan, demam, sepsis, obat-obatan, atau koagulasi intravascular difus.² Transfusi berulang merupakan faktor risiko refrakter transfusi trombosit.³ Dalam menentukan refraktori trombosit, maka harus mengikuti peningkatan trombosit pasca transfusi secara sistematis. Peningkatan jumlah terkoreksi dan persentase respon platelet adalah formula yang paling sering digunakan untuk menilai peningkatan trombosit pasca transfusi yang disesuaikan dengan ukuran pasien dan dosis yang diberikan. Jika refraktori trombosit non-imun tidak didiagnosis dan dikelola dengan benar, transfusi trombosit selanjutnya dapat meningkatkan risiko produksi alloantibodi yang menyebabkan refraktori trombosit imun.

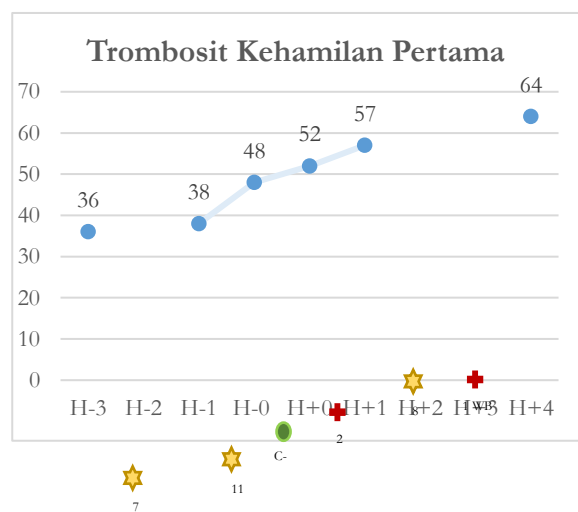
Pemeriksaan tanda-tanda vital dalam batas normal, tinggi badan 162 cm, berat badan 67 kg, dan indeks massa tubuh (IMT) 25,5 kg/m². Pemeriksaan generalisata didapatkan konjungtiva anemis. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan ialah pemeriksaan darah lengkap dengan kadar hemoglobin rendah (9,9 gr/dL), kadar trombosit rendah (67.000/uL) dan pemeriksaan USG didapatkan perkiraan usia kehamilan 34-35 minggu dengan taksiran berat janin 2.700 gram. Pasien kemudian didiagnosis sebagai G2P1001 hamil 34-35 minggu janin tunggal hidup, presentasi kepala dengan trombositopenia dan anemia. Pasien kemudian direncanakan rawat inap untuk dilakukan transfusi 2 unit *whole blood* dan 10 unit trombosit konsentrat dengan target trombosit $\geq 100.000/uL$ serta pematangan paru janin dengan dexamethasone IV 2 x 6 mg selama 2 hari.

Pengelolaan ekspektatif obstetri dan ginekologi

Rendahnya kadar trombosit menjadi pertimbangan pemilihan manajemen ekspektatif untuk menaikkan kadar trombosit dengan target $\geq 100.000/uL$ untuk menurunkan risiko perdarahan saat persalinan. Setelah mendapatkan trombosit konsentrat 5 unit, sekitar 1 jam kemudian pasien mengeluhkan mimisan dan mules. Pemeriksaan ulang darah lengkap dengan hasil kadar hemoglobin 8,8 gr/dL dan trombosit 66.000/uL. Pasien kemudian diberikan terapi tambahan injeksi asam traneksamat 3 x 250 mg. Tranfusi dilanjutkan dengan 1 unit *whole blood* dan dilakukan pemeriksaan darah didapatkan kadar hemoglobin 10,1 gr/dL dan trombosit 64.000/uL. Kemudian, dikonsulkan ke departemen ilmu penyakit dalam dan diberikan terapi metilprednisolon IV 31,25 mg setiap 12 jam sebanyak 4 dosis. Tranfusi dilanjutkan pada hari keempat perawatan yaitu 1 unit *whole blood* dan 5 unit trombosit konsentrat lalu dilakukan pemeriksaan darah lengkap dalam 24 jam didapatkan kadar hemoglobin 10,7 gr/dL dan trombosit 74.000/uL. Kenaikan trombosit setelah diberikan trombosit konsentrat dan metilprednisolone tidak mengalami kenaikan sesuai target. Pasien juga dilakukan pemeriksaan apusan darah tepi dengan hasil bitopenia dengan anemia et causa defisiensi besi dengan diagnosis banding proses hemolitik disertai dengan trombositopenia dan gambaran reaktivitas trombosit et causa suspek *increased demand*.



Grafik 1. Kadar trombosit pasien saat kehamilan pertama



Grafik 2. Kadar trombosit pasien saat kehamilan kedua

Riwayat kehamilan pertama dengan penurunan jumlah trombosit 36.000/uL, lalu dilakukan transfusi trombosit konsentrat 7 unit dan naik menjadi 38.000/uL. Setelah total transfusi trombosit konsentrat 26 unit dengan *whole blood* 3 unit dan PRC 1 unit didapatkan trombosit akhir ialah 64.000/uL. Pemeriksaan darah tepi saat kehamilan pertama dengan kesan bitopenia et causa suspek post perdarahan dengan diagnosis banding penyakit kronik dan proses infeksi. Pasien kemudian dilakukan seksio cesarea saat usia kehamilan 41-42 minggu atas indikasi gagal induksi dan oligohidramnion.

PEMBAHASAN

Refraktori trombosit merupakan masalah yang biasanya terjadi pada pasien dengan malignansi hematologi dan anemia aplastik berat yang menyebabkan risiko perdarahan spontan berat atau perdarahan yang mengancam jiwa jika jumlah trombosit turun hingga 10.000/L.⁴ Faktor yang berperan paling banyak pada kejadian ini ialah faktor non-imun diantaranya perdarahan, demam, sepsis, obat-obatan (Tabel 1), atau *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Namun, transfusi trombosit berulang dapat menyebabkan refraktori trombosit, pasien dengan refraktori trombosit memiliki hasil yang lebih buruk dan biaya rawat inap tiga kali lebih tinggi daripada tidak memiliki refraktori trombosit.

Tabel 1. Obat-obatan yang menyebabkan drug-dependent platelet antibodies

Obat-obatan yang menyebabkan drug-dependent platelet antibodies ⁵
Abciximab
Acetaminophen
Ampicilin
Amoxicilin
Carbamazepine
Ceftriaxone
Cimetidin
Eptifibatide
Fentanil
Heparin
Ibuprofen
Oxaliplatin
Penicillin
Phenytoin
Piperacilin
Piperacilin/tazobactam
Quinidine
Quinine
Rifampin
Sulfamethoxazole/trimethoprim
Tirofiban
Vancomycin

Target trombosit yang akan dicapai dipertimbangkan berdasarkan penyebabnya, direkomendasikan untuk mempertahankan jumlah trombosit >50.000/mL pada kasus perdarahan aktif dan >100.000/mL pada kasus berat seperti perdarahan sistem saraf pusat, perdarahan retina, trauma multipel. Apabila tujuan pemberian transfusi ialah profilaksis pada leukemia atau anemia aplastik maka direkomendasikan untuk mempertahankan sekitar 10.000-20.000/mL pada kondisi stabil dan >20.000/mL pada kondisi yang tidak stabil. Pada kasus *disseminated intravascular coagulation* (DIC), trombosit harus dipertahankan >50.000/mL dan hingga 100.000/mL pada neonates.⁶

Secara umum, peningkatan jumlah trombosit setelah transfusi tergantung pada jumlah trombosit dalam komponen yang ditransfusikan dan distribusi trombosit yang ditransfusikan dalam tubuh. Meskipun jumlah trombosit dalam komponen darah sangat bervariasi karena sifat pada darah yang didonorkan. Satu unit konsentrat trombosit diperkirakan mengandung 6,3 (dari 320 mL darah utuh) atau 7,7 (dari 400 mL darah utuh) $\times 10^{10}$ PLT, dan 1 unit platelet apheresis (AP) diperkirakan mengandung 3.0×10^{11} trombosit⁶. Namun, sumber lain yang menyatakan bahwa 1 unit konsentrat trombosit secara keseluruhan dapat menaikkan sekitar 5000-10.000/mL kadar trombosit penerima donor.⁷

Beberapa formula yang dapat digunakan untuk menilai tingkat keberhasilan transfusi trombosit diantaranya adalah *Post-Transfusion Platelet Increment* (PI), *Percentage Platelet Recovery* (PPR), dan *Corrected Count Increment* (CCI). PI adalah perhitungan yang paling sederhana dan paling sering digunakan dalam praktek rutin dengan cara menghitung selisih jumlah trombosit sesudah transfusi dan sebelum transfusi

trombosit. PPR adalah selisih kenaikan trombosit (PI(mm3)) tiap satuan volume darah (liter) dalam satu dosis pemberian transfusi trombosit (PD(mm3)). CCI adalah selisih kenaikan jumlah trombosit (PI(mm3)) setiap satuan luas permukaan tubuh (*Body Surface Area/BSA*(mm²)) dalam satu dosis pemberian transfusi trombosit (PD(mm3)). Transfusi TC dikatakan berhasil bila nilai CCI adalah $7.5 \times 10^9/L$ pada 1 jam pasca transfusi dan $4.5 \times 10^9/L$ pada 24 jam pasca transfusi (BCSH) atau $> 5,000$ platelets X m² per uL pada 1 jam pasca transfusi (TRAP). Pada PPR akan dinyatakan normal jika $> 30\%$ setelah 1 jam post-transfusion dan $> 20\%$ pada 20-24 jam (BCSH guidelines)^{8,9}. Apabila dalam 24 jam nilai CCI $< 5000/mL$ maka dicurigai refraktori trombosit dan dalam beberapa kasus CCI 1 jam juga dihitung.⁶ Pasien dengan CCI $< 7,5 \times 10^9/L$ 1 jam setelah transfusi trombosit isotipe ABO, CCI $< 7,5 \times 10^9/L$ pada 24 jam atau PPR $< 20\%$ pada 24 jam transfusi trombosit dapat dinilai sebagai refraktori trombosit.⁴ Jika CCI 1 jam adalah $\leq 7,500/mL$, maka dicurigai penyebabnya ialah imunologi sedangkan jika CCI dalam 1 jam $> 7,500/mL$ maka dicurigai penyebab refraktori trombosit merupakan faktor non imunologi.⁶

Formula untuk menilai refraktori transfusi trombosit

Post-transfusion platelet increment (PPI)

$$= (\text{post-transfusion platelet count}) - (\text{pre-transfusion platelet count})^{10}$$

Corrected Count Increment (CCI)

$$= \frac{PPI (\text{uL}) \times BSA (\text{m}^2)}{\text{Jumlah platelet yang ditransfusikan} (10^{11})}$$

Percentage Platelet Recovery (PPR)

$$= \frac{PPI (\text{uL}) \times TBV \times 100\%}{\text{Jumlah platelet yang ditransfusikan} (10^{11})}$$

Percentage Platelet Increment (PPI) = PPR/0.67 (0.67 untuk *splenic pooling*)

BSA: *body surface area*; TBV: *total blood volume*

CCI

$$= \frac{(\text{Absolute count increment/uL}) \times (BSA, \text{m}^2)}{\text{Jumlah platelet yang ditransfusikan} (10^{11})}$$

Kasus ini merupakan kasus kehamilan dengan trombositopenia berulang dalam kehamilan di mana pasien juga memiliki riwayat perdarahan saat kecil namun tidak ada bukti pemeriksaan laboratorium adanya penurunan trombosit sebelum kehamilan pertama. Pada kehamilan pertama dilakukan transfusi trombosit konsentrat dan kenaikan tidak sesuai target. Pada kehamilan kedua, dilakukan tatalaksana yang sama untuk persiapan persalinan dan mengurangi risiko perdarahan maternal durante dan pasca operasi serta risiko anestesi yaitu transfusi trombosit namun terjadi penurunan jumlah trombosit sehingga diberikan terapi tambahan yaitu metilprednisolon selama 2 hari sebanyak 4 dosis dan terjadi peningkatan trombosit walau masih tidak sesuai target.

Trombositopenia merupakan suatu kondisi di mana terjadi penurunan jumlah trombosit darah $\leq 150.000/uL$. Tanda dan gejala trombositopenia adalah perdarahan yang bermanifestasi dalam beberapa bentuk seperti ekimosis (lebam), petechia, perdarahan (epistaksis, gusi berdarah, hemoptisis, hematemesis, melena, hematuria, perdarahan vagina), dan perdarahan yang sulit berhenti akibat luka atau jalur akses vaskular. Trombositopenia terjadi pada 7-12% wanita hamil dan seringkali terdiagnosa memiliki kelainan trombosit saat skrining atau *antenatal care rutin*.¹¹

Penurunan fisiologis trombosit pada kehamilan yang biasanya pada rentang nilai trombosit antara 213.000-250.000/ μL merupakan hasil dari adanya hemodilusi, peningkatan konsumsi trombosit perifer

karena penurunan usia trombosit pada kehamilan, dan peningkatan agregasi platelet akibat peningkatan level tromboxan A2 yang diduga terjadi pada sirkulasi plasenta. Walaupun terjadi trombositopenia fisiologis pada wanita hamil, penurunan trombosit $<70.000/\mu\text{L}$ akan didiagnosis sebagai trombositopenia gestasional.¹¹ Studi lain mengatakan bahwa apabila jumlah trombosit pada wanita hamil $<50.000/\mu\text{L}$ maka dieksklusikan dari trombositopenia gestasional dan harus dicari etiologi lain. Trombositopenia gestasional merupakan kondisi *benign* dengan trombositopenia moderat yaitu $130.000-150.000/\mu\text{L}$. Pada sebagian besar kasus umumnya asimtomatis, tidak memiliki riwayat trombositopenia di luar kehamilan, sering muncul pada trimester kedua, dan jumlah trombosit akan kembali normal pada 2 bulan pertama postpartum. Ketika dicurigai trombositopenia gestasional namun jumlah trombosit $50.000-80.000/\mu\text{L}$ maka lebih sering menunjukkan kondisi *immune thrombocytopenia purpura* (ITP).¹¹

Pasien ini memiliki beberapa manifestasi klinis rendahnya kadar trombosit darah sejak kecil ± 7 tahun seperti gusi mudah berdarah, muncul lebam di beberapa bagian tubuh secara tiba-tiba tanpa adanya riwayat terbentur, dan warna lebam hijau kebiruan di jalur akses vena yang hilang dalam waktu lama. Namun, baru terdiagnosis trombositopenia saat usia 21 tahun yaitu saat kontrol rutin kehamilan. Jumlah trombosit pasien ini berada di antara $50.000-80.000/\mu\text{L}$ dan adanya riwayat manifestasi klinis trombositopenia saat usia anak (7 tahun) serta riwayat trombositopenia pada kehamilan pertama dengan jumlah trombosit $<50.000/\mu\text{L}$ ($36.000/\mu\text{L}$) menjadikan diagnosa trombositopenia gestasional pada kasus ini dieksklusikan. Pasien kami juga tidak memiliki riwayat hipertensi sebelum kehamilan dan

saat kehamilan, pemeriksaan tekanan darah saat kehamilan didapatkan dalam batas normal. Tekanan darah saat masuk rumah sakit ialah $113/67$ mmHg sehingga diagnosa trombositopenia terkait hipertensi (preeklampsia, eklampsia, *HELLP syndrome*, dan *acute fatty liver of pregnancy*) juga dieksklusikan.¹¹ Berdasarkan anamnesis riwayat pasien yang berkaitan dengan trombositopenia, maka kemungkinan mengarah kepada ITP.

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) merupakan suatu kondisi autoimun ditandai dengan rendahnya jumlah trombosit (<100.000), purpura, dan episode hemoragik akibat autoantibodi antiplatelet. ITP adalah penyakit gangguan hematologi yang didapat di mana antibodi antiplatelet menyebabkan percepatan penghancuran trombosit oleh sel-sel sistem fagositik mononuklear.¹² ITP diklasifikasikan menjadi dua yaitu akut dan kronik. ITP akut biasanya terjadi saat usia anak, dalam rentang 3 bulan bisa sembuh total, dan terkait infeksi virus. ITP kronik biasanya terjadi pada usia dewasa (20-50 tahun) dan seringkali terkait dengan infeksi HIV. Pada sekitar 10% kasus ITP akut bisa menjadi kronik. Manifestasi yang biasanya muncul pada penderita ITP akut ialah memar akibat trauma minor, *oral hemorrhagic bullae*, epistaksis, perdarahan gastrointestinal, perdarahan konjungtiva, dan hematuria. Manifestasi klinis pada ITP kronik seperti petechia, epistaksis, menorrhagia, dan episode perdarahan yang dipisahkan oleh periode yang panjang. ITP kronik muncul dengan onset lambat namun bisa tiba-tiba menjadi akut dan lebih sering terjadi pada wanita.¹³

Pada pasien ini terjadi pada onset anak-anak dan keluhan ini masih terjadi saat usia dewasa yaitu usia 23 tahun baik saat hamil ataupun sedang tidak hamil. Penurunan trombosit ini kemungkinan juga dipengaruhi oleh faktor fisiologis kehamilan

karena pada hasil apusan darah tepi disebutkan bahwa terdapat reaktivitas trombosit karena suspek *increase demand*. Berdasarkan hal tersebut, pasien ini kemungkinan mengalami ITP akut yang menjadi kronik. Namun, selain dilihat dari anamnesis, cek darah lengkap, dan apusan darah tepi, sebaiknya diagnosis trombositopenia akibat imun seperti ITP dibantu dengan pemeriksaan penunjang lainnya seperti tes ANA. Tes ANA, *anticardiolipin antibody* (ACA), dan *nonspecific inhibitor* (NSI) memberikan informasi tentang ITP sekunder yang terkait dengan lupus eritematosus sistemik atau sindrom antifosfolipid, dan dapat menginformasikan risiko awal thrombosis.¹³ Studi menunjukkan tes *antinuclear antibody* (ANA) dapat digunakan untuk skrining ITP pada anak terutama anak yang sudah berusia lebih tua dengan dicurigai ITP kronik. Studi lain mengambil kesepakatan dalam diagnosis ITP di mana terjadi ITP jika 2 kriteria terpenuhi yaitu 1) pasien memiliki nadir trombosit yang sangat rendah ($<20 \times 10^9/L$) dan 2) jumlah trombosit meningkat setelah pengobatan IVIg, kortikosteroid, atau pengobatan penyebab yang mendasari ITP sekunder.¹⁴ *International Consensus Report* mengidentifikasi sejumlah tes potensi kegunaan dalam diagnosis dan pengelolaan pasien trombositopenia termasuk pengujian untuk antibodi spesifik glikoprotein, antibodi antifosfolipid, antibodi antitiroid, dan fungsi tiroid, antibodi antinuklear, tes virus untuk parvovirus dan cytomegalovirus,

dan tes kehamilan jika diindikasikan. Namun, tes yang direkomendasikan ini tentu saja akan memerlukan biaya yang lebih mahal.¹⁵ Studi oleh Kelton *et al* menyimpulkan bahwa tidak adanya tes biomarker atau *gold standar* untuk ITP maka diagnosis ITP didasarkan pada indikator klinis dan laboratorium mencakup (1) jumlah trombosit $<100 \times 10^9/L$, dengan mengesampingkan penyebab lain dari trombositopenia; (2) nadir jumlah trombosit yang rendah ($<20 \times 10^9/L$); (3) respon jumlah trombosit terhadap terapi (kortikosteroid, IVIG, atau pengobatan penyebab sekunder yang mendasari); dan (4) tes autoantibodi anti-platelet positif.¹³

Tabel 2. Diagnosis banding trombositopenia gestasional vs *immune thrombocytopenia purpura* (ITP)

Kriteria	Trombositopenia gestasional	Immune thrombocytopenia purpura (ITP)
% trombositopenia dalam kehamilan	75% ^{16,17}	3% ^{3,17}
Episode perdarahan ibu	Belum pernah dilaporkan walau dengan jumlah platelet rendah* ¹⁸	Mungkin. <i>New-onset</i> ITP memiliki risiko tinggi perdarahan ¹⁸
Riwayat Penyakit Dahulu	Tidak ada periode perdarahan di sebelum kehamilan	Periode perdarahan muncul sebelum kehamilan (petekia, purpura, ekimosis, bruise, gusi berdarah, epistaksis). Namun pada 30% ITP akan muncul gejala pertama kali saat hamil (<i>new-onset</i>) ¹⁸
Onset saat hamil	Trimester kedua akhir – trimester ketiga ^{16,17}	Trimester pertama – trimester kedua awal ¹⁷
Jumlah platelet saat hamil	Menurun mendekati aterm jika onset lebih awal ¹⁸	Menurun mendekati aterm pada 50% kasus ¹⁸
Jumlah platelet untuk indikasi diagnosis	>100.000/uL ¹⁷	<100.000/uL ¹⁷
Jumlah platelet	≥70.000/uL namun bisa lebih rendah ¹⁸	Bervariasi dan bisa mencapai nilai yang sangat rendah ¹⁸
Manifestasi Klinis selama kehamilan	asimtomatis ¹⁸	Peningkatan risiko perdarahan spontan jika jumlah trombosit <20.000/uL ¹⁷
Pemeriksaan darah tepi	Trombositopenia terisolasi, megakariosit normal yang banyak, platelet normal	Trombositopenia terisolasi, Platelet berukuran normal namun bisa lebih besar, tapi platelet raksasa (<i>giant platelet</i>) mendekati ukuran sel darah merah tidak ditemukan. Morfologi sel darah merah dan sel darah putih normal.
Kondisi postpartum	Biasanya cepat kembali ke nilai normal.* Kembali normal pada 2 bulan pertama postpartum ¹⁶⁻¹⁸	Penyembuhan lebih lambat dan sedikit kasus mencapai nilai normal* ¹⁸ Kemungkinan mencapai nilai normal ¹⁷
Perdarahan neonatal	Tidak ada, walau neonates dengan jumlah platelet rendah ¹⁸	Bisa terjadi namun dengan perdarahan yang tidak parah ¹⁸
Trombositopenia neonatal	Tidak ada. Kemungkinan, angka yang dilaporkan (0,1-2%) mirip dengan bayi lahir dari ibu non-trombositopenik ¹⁸	Mempengaruhi (25%) kasus tetapi tidak dapat diprediksi dan tidak terkait dengan jumlah trombosit ibu atau titer antibodi ¹⁸
Respon terhadap steroid/ IVIg	Tidak terlalu memerlukan terapi. ¹⁸	Memerlukan terapi sebagaimana kasus non

		kehamilan. 30-5-% pasien memerlukan terapi. Dosis inisial: prednisone/prednisolone 20-30 mg/hari ^{17,18}
Rekurensi	Mungkin terjadi ¹⁸	Mungkin terjadi ¹⁸

*Diagnosis harus dipertanyakan jika item tidak terpenuhi.

Terapi pada ITP bertujuan untuk membuat jumlah trombosit dalam rentang normal. Sebagian besar anak akan sembuh spontan. Pada pasien dewasa, terapi diperlukan jika jumlah trombosit <40 x 10⁹/L. Pasien dewasa dan anak dengan perdarahan aktif memerlukan terapi kortikosteroid untuk menghentikan destruksi platelet (sekitar 60% merespon dengan baik dengan pemberian selama 2 minggu). Kortikosteroid bertujuan mengurangi risiko perdarahan dan memar akibat jumlah trombosit yang rendah. Kortikosteroid akan mencegah perdarahan dengan menurunkan produksi *antibodies against platelets*. Pasien yang tidak merespon dan masih mengalami perdarahan aktif setelah sebulan diberikan terapi kortikosteroid, mungkin memerlukan splenektomi. Splenektomi merupakan terapi pilihan pada pasien dewasa dengan ITP yang mempunyai gejala trombositopenia persisten. Pada pasien dewasa, kortikosteroid yang direkomendasikan adalah prednisone 1-2 mg/kg/hari. Pada pasien hamil, terapi steroid/IVIgG direkomendasikan diberikan untuk jumlah trombosit <30.000/uL sebelum kehamilan 36 minggu. IVIgG 1 gr/kgBB yang diberikan selama 1-3 hari akan memberikan respon terapeutik yang cepat. Dosis prednisone untuk ibu hamil dapat diberikan sama seperti pasien dewasa yaitu 1 mg/kgBB selama 2-14 hari dan aman bagi ibu serta janin karena tidak melewati sawar plasenta.^{7,19,20}

Terapi untuk menaikkan kadar trombosit pada pasien ini menggunakan trombosit konsentrat dan kortikosteroid saja. Pada pasien ini tidak diberikan terapi IVIgG karena permasalahan biaya dan kadar trombosit masih di atas >50.000/uL. Trombositopenia bukan merupakan indikasi dilakukan seksio cesarea namun jumlah trombosit sebaiknya berada di rentang normal atau memenuhi kriteria minimal masing-masing tindakan untuk meminimalkan risiko efek samping. Jumlah trombosit yang aman untuk persalinan pervaginam ialah >30.000/uL, seksio cesarea dan anestesi spinal ialah minimal 50.000/uL, serta anestesi epidural maka jumlah trombosit minimal ialah 75.000-80.000/uL.^{7,8}

Satu kantong trombosit konsentrat dapat menaikkan sekitar 5000-1000/uL trombosit sehingga pada pasien ini diharapkan terdapat peningkatan minimal 50.000/uL setelah transfusi trombosit saat kehamilan kedua. Namun, kenaikan jumlah trombosit setelah 10 kantong trombosit 1000 cc hanya terjadi peningkatan 8000/uL. Kemudian dilakukan perhitungan berdasarkan formula *Corrected Count Increment (CCI)* dari hasil transfusi trombosit 5 kantong terakhir pada pasien dan hasil laboratorium yang diperiksa ulang dalam waktu 24 jam. Kadar trombosit awal ialah 64.000/uL dan pasca tranfusi dalam 24 jam serta pasca diberikan terapi kortikosteroid dengan metilprednisolone 4x31,25 mg intravena didapatkan kadar trombosit 74.000/uL. Hasil CCI pada pasien

ialah $6.327 \text{ platelet} \times \text{m}^2/\mu\text{L}$. Hasil CCI ini $>5000/\text{mL}$ sehingga tidak memenuhi kriteria CCI 24 jam namun peningkatan ini juga bisa dipengaruhi adanya metilprednisolon 4 dosis sebelum pemeriksaan trombosit pasca transfusi. Pada transfuse 5 unit TC pertama, didapatkan tidak adanya kenaikan kadar trombosit di mana trombosit awal ialah $67.000/\mu\text{L}$ kemudian dilakukan pemeriksaan dalam 30 jam pasca transfuse didapatkan kadar trombosit turun menjadi $66.000/\mu\text{L}$. Namun, pada kasus kehamilan kedua ini tidak diperiksakan CCI dalam 1 jam yang bisa membantu menentukan penyebab imun atau non imun. Pada kehamilan pertama 2 tahun lalu, pasien juga mengalami trombositopenia di mana dilakukan total tranfusi trombosit konsentrat 26 unit secara bertahap. Pertama, ditransfusikan 7 unit TC dan didapatkan CCI dalam 24 jam ialah $2.805 \text{ platelet} \times \text{m}^2/\mu\text{L}$ (<4.500) namun tidak diperiksakan kadar trombosit 1 jam pasca transfusi. Pada transfusi selanjutnya yaitu 11 unit TC didapatkan CCI 1 jam ialah $1.785 \text{ platelet} \times \text{m}^2/\mu\text{L}$ (<7.500) namun untuk kadar trombosit 24 jam tidak diperiksakan. Apabila terdapat peningkatan kadar trombosit pasca transfusi yang tidak sesuai harapan dalam dua kali pengukuran berbeda maka kemungkinan terjadi refraktori trombosit.⁷

Terapi kondisi anemia pada pasien ini ialah transfusi *whole blood* 3 unit. Diharapkan kenaikan hemoglobin ialah $\geq 10 \text{ gr/dL}$. Secara teori, 1 unit *whole blood* atau *packed red cell* dapat menaikkan hemoglobin 1 gr/dL dan level hematokrit 3-5%. Pasien diberikan *whole blood* dibandingkan PRC karena *whole blood* mengandung sel darah merah, sel darah putih, dan platelet sehingga juga akan membantu mengkoreksi kondisi trombositopenia. Setelah diperbolehkan pulang, pasien kemudian dilakukan tindakan seksio cesarea 10 hari berikutnya karena

indikasi ketuban pecah dini dan riwayat seksio cesarea 1 kali. Hasil laboratorium pre-operasi menunjukkan Hb $11,9 \text{ gr/dL}$, trombosit $70.000/\mu\text{L}$, *bleeding time* (BT) 2 menit 30 detik, *clotting time* (CT) 6 menit 30 detik. Pasca persalinan, pemeriksaan laboratorium dilakukan kembali dengan hasil Hb $10,0 \text{ gr/dL}$ dan trombosit $63.000/\mu\text{L}$. Pada hari kedua pasca operasi, hasil laboratorium sebagai berikut Hb $10,7 \text{ gr/dL}$ dan trombosit $65.000/\mu\text{L}$.

Kadar trombosit pasien 1 bulan setelah melahirkan ialah $166.000/\mu\text{L}$ di mana sudah kembali dalam rentang normal. Berdasarkan riwayat pasien ini, dari anamnesis dan pemeriksaan penunjang, terdapat tanda-tanda perdarahan saat usia 7 tahun disertai saat hamil didapatkan tanda trombositopenia akibat imun pada poin 1 dan 3 sesuai penjelasan oleh Kelton *et al* bahwa diagnosis ITP didasarkan pada indikator klinis dan laboratorium mencakup (1) jumlah trombosit $<100 \times 10^9/\text{L}$, dengan mengesampingkan penyebab lain dari trombositopenia; (2) nadir jumlah trombosit yang rendah ($<20 \times 10^9/\text{L}$); (3) respon jumlah trombosit terhadap terapi (kortikosteroid, IVIG, atau pengobatan penyebab sekunder yang mendasari); dan (4) tes autoantibodi anti-platelet positif.¹³ Namun, pemeriksaan trombosit kembali ke rentang normal setelah satu bulan post partum kehamilan kedua walaupun pada batas minimal sehingga trombositopenia gestasional pada pasien ini juga mungkin terjadi karena biasanya pada kondisi ini trombosit akan kembali pada rentang normal minimal pada 2 bulan post partum. Pada pasien ini, tidak dilakukan pemeriksaan trombosit serial untuk bulan kedua dan seterusnya post partum. Selain itu, pada kasus ini tidak dilakukannya pemeriksaan tes autoantibodi anti-platelet karena keterbatasan biaya dan fasilitas sehingga

menjadi salah satu kekurangan dalam laporan ini.

SIMPULAN

Tidak ada aktivitas antibakteri infusa daun dandang gendis terhadap bakteri *Shigella flexneri*. Tidak ada zona hambat yang dihasilkan infusa daun dandang gendis terhadap bakteri *Shigella flexneri*. Tidak ada konsentrasi efektif dari infusa daun dandang gendis dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Shigella flexneri*. Kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada infusa daun dandang gendis adalah alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, tanin, dan

fenolik. Metabolit sekunder dominan adalah fenolik.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hagino T, Sato T, Tsuno NH, Tasaki T. Incidence and management of non-immune platelet transfusion refractoriness: a narrative review. *Ann Blood*. 2021;6:28-28. doi:10.21037/aob-20-93
2. Cohn CS. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage? *Hematology*. 2020;2020(1):527-532. doi:10.1182/hematology.2020000137
3. Liu Y, Zhang Y, Chen D, Fu Y. Current Status of and Global Trends in Platelet Transfusion Refractoriness From 2004 to 2021: A Bibliometric Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.873500
4. Zhang JC, Ni LH, Tu Y, Hu HX. Related donor platelet transfusion improves platelet transfusion refractoriness in hematological patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.983644
5. Bougie D, McFarland J, Curtis B, Aster R. Drug-induced immune thrombocytopenia: results of the testing for drug-dependent platelet-reactive antibodies by the BloodCenter of Wisconsin, 1995-2018. [Available at <http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>].
6. Youk HJ, Hwang SH, Oh HB, Ko DH. Evaluation and management of platelet transfusion refractoriness. *Blood Res*. 2022;57(S1):S6-S10. doi:10.5045/br.2022.2021229
7. Yuan S, Otrrock ZK. Platelet Transfusion: An Update on Indications and Guidelines. *Clin Lab Med*. 2021;41(4):621-634. doi:10.1016/j.cll.2021.07.005
8. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017;130(21):2271-2277. doi:10.1182/blood-2017-05-781971
9. Ayuba Z, Idi H, Ngamdu Y, Buba A, Tsuong A. Hormonal contraceptive induced immune thrombocytopenic purpura.

- Nigerian Journal of Medicine*. 2020;29(2):324.
doi:10.4103/njm.njm_48_20
10. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol*. 2008;142(3):348-360. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07189.x
 11. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoaia B, Peltecu G, Anca ;, Panaitescu M. *Maedica-a Journal of Clinical Medicine Thrombocytopenia in Pregnancy*. Vol 11.; 2016.
 12. Ayuba Z, Idi H, Ngamdu Y, Buba A, Tsuung A. Hormonal contraceptive induced immune thrombocytopenic purpura. *Nigerian Journal of Medicine*. 2020;29(2):324. doi:10.4103/njm.njm_48_20
 13. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology*. 2018;2018(1):561-567. doi:10.1182/asheducation-2018.1.561
 14. Salib M, Clayden R, Clare R, et al. Difficulties in establishing the diagnosis of immune thrombocytopenia: An agreement study. *Am J Hematol*. 2016;91(8):E327-E329. doi:10.1002/ajh.24404
 15. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186. doi:10.1182/blood-2009-06-225565
 16. Habas E, Rayani A, Alfitori G, Eldin Ahmed G, Elzouki ANY. Gestational Thrombocytopenia: A Review on Recent Updates. *Cureus*. Published online March 16, 2022. doi:10.7759/cureus.23204.
 17. Bergmann F, Rath W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. Published online November 20, 2015. doi:10.3238/arztebl.2015.0795.
 18. Ramadan MK, Hubeich M, Itani SE, Mogharbil A. Severe Gestational Thrombocytopenia: A Case Report and Brief Review of the Literature. *J Hematol*. 2016;5(4):142-150. doi:10.14740/jh308w
 19. Poston JN, Gernsheimer TB. Management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Ann Blood*. 2021;6(March). doi:10.21037/aob-20-58
 20. Zhang X, Chen F, Chen X, et al. 2021 Chinese consensus on the diagnosis and management of primary immune thrombocytopenia in pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(8):887-889. doi:10.1097/CM9.00000000000002043