



# Tatalaksana Purpura Trombositopenik Imun pada Anak

**Nicodemus**

Rumah Sakit Mayapada Jakarta Selatan, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Purpura trombositopenik imun adalah salah satu penyebab trombositopenia tanpa demam pada anak. Istilah *immune thrombocytopenia* (ITP) telah menggantikan istilah lama purpura trombositopenik idiopatik. ITP dibagi menjadi tiga: akut (*newly diagnosed*), persisten, dan kronik. Onset ITP saat usia remaja lebih berisiko menjadi kronik (>12 bulan) dan sering refrakter terhadap pengobatan. Kortikosteroid tetap menjadi pilihan terapi lini pertama. Pada ITP kronik didapatkan defisiensi relatif trombopoietin. Atas dasar inilah, reseptor agonis trombopoietin seperti romiplostim dan eltrombopag dapat digunakan untuk tatalaksana ITP kronik.

**Kata kunci:** Anak, ITP, purpura trombositopenik imun, trombositopenia

## ABSTRACT

Immune thrombocytopenia is one of the causes of thrombocytopenia without fever in children. Terminology immune thrombocytopenia replaces the old terminology idiopathic thrombocytopenic purpura. ITP is classified into three categories: acute (*newly diagnosed*), persistent, and chronic. Onset at adolescent have greater risk to become chronic (>12 months) and frequently refractory to therapy. Corticosteroid is the first line therapy for ITP. Relative thrombopoietin deficiency is found in chronic ITP; thrombopoietin receptor agonists such as romiplostim and eltrombopag can be used for treatment. **Nicodemus. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children**

**Keywords:** Children, immune thrombocytopenia, ITP, thrombocytopenia

## PENDAHULUAN

ITP adalah akronim *immune thrombocytopenia*, menggantikan terminologi sebelumnya, yaitu *idiopathic thrombocytopenic purpura*. Terminologi *idiopathic* tidak lagi digunakan karena penyebab ITP sudah diketahui yaitu karena disregulasi sistem imun, dan sekitar sepertiga pasien yang baru terdiagnosis ITP tidak menunjukkan gejala perdarahan, hanya jumlah trombosit rendah.<sup>1</sup>

Purpura trombositopenik imun (PTI) atau lebih dikenal sebagai *immune thrombocytopenic purpura* (ITP) merupakan salah satu penyebab trombositopenia yang cukup sering pada anak. Pada anak dan remaja, insidens ITP sebesar 0,2-0,7 kasus baru per 10.000 per tahun dengan prevalensi 0,4-0,5 per 10.000<sup>2</sup>. Peralensi ini lebih rendah dibandingkan dewasa, karena ITP pada anak jarang sekali menjadi kronik.<sup>3</sup> Di Amerika Serikat prevalensi ITP pada anak sebesar 50/1.000.000 per tahun dengan insidens keseluruhan 3-4/100.00 penduduk.<sup>4</sup> Anak laki-laki lebih sering dibandingkan perempuan.

## TROMBOSIT

Trombosit adalah fragmen seluler yang dibentuk dari megakariosit sumsum tulang. Rata-rata sehari dibutuhkan produksi  $1 \times 10^{11}$  trombosit untuk menjaga jumlah trombosit di sirkulasi darah tetap dalam rentang normal. Trombosit tidak memiliki inti sel, berdiameter 2-3  $\mu\text{m}$ , dan usianya 10-14 hari di sirkulasi darah, dieliminasi melalui proses fagositosis di limpa dan di hepar oleh sel Kupffer. Trombopoietin (TPO) merupakan faktor utama yang mengontrol pembentukan trombosit di sumsum tulang. TPO adalah asam amino polipeptida yang disintesis di hepar, kemudian dilepas dan melekat pada reseptor TPO (TPO-R) di megakariosit. Perlekatan TPO dengan TPO-R ini menyebabkan inisiasi suatu *pathway* yang menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel progenitor di sumsum tulang untuk menghasilkan trombosit.<sup>5</sup> Kadar TPO berbanding terbalik dengan jumlah trombosit dan megakariosit, kadar TPO akan meningkat pada keadaan trombositopenia dan bervariasi dalam keadaan peningkatan destruksi trombosit.

Trombosit berperan penting dalam proses hemostasis. Permukaan trombosit memiliki sejumlah reseptor untuk adhesi protein faktor von Willebrand (VWF) dan fibrinogen, juga ada reseptor agonis pembentukan agregasi seperti trombin, kolagen, dan *adenosine diphosphat* (ADP). Cedera pembuluh darah menjadikan matriks ekstraseluler yang mengandung protein adhesive dan prokoagulan terpajan. Kolagen subendotel mengikat VWF. VWF berubah dan mencetuskan pengikatan kompleks glikoprotein trombosit Ib (GPIIb). Proses ini disebut dengan adhesi trombosit.<sup>6</sup> Trombosit kemudian mengalami aktivasi, memproduksi tromboksan A<sub>2</sub>, melepaskan ADP, ATP, serotonin, dan faktor koagulasi. Ikatan VWF dengan kompleks GPIIb mencetuskan kaskade yang berakhir pada aktivasi fibrinogen reseptor, yaitu GPIIb-IIIa. Fibrinogen kemudian berikatan dengan reseptornya pada trombosit yang teraktivasi dan menarik trombosit-trombosit lain. Keseluruhan proses tersebut dinamakan agregasi. Serangkaian proses tadi menghasilkan *hemostatic plug* pada pembuluh darah yang terluka.



Jumlah trombosit normal pada anak berkisar 150-450x10<sup>9</sup>/L. Trombositopenia mengacu pada keadaan jumlah trombosit kurang dari 150x10<sup>9</sup>/L atau <150.00/dL.<sup>6</sup> Secara garis besar penyebab trombositopenia dibedakan menjadi tiga, yaitu peningkatan destruksi trombosit, sekuestrasi trombosit di dalam limpa dan organ lain, dan gangguan produksi trombosit. Purpura trombositopenia imun atau yang lebih dikenal sebagai ITP (*immune thrombocytopenia*) merupakan salah satu

penyebab trombositopenia terbanyak pada anak. Berikut adalah beberapa diagnosis banding penyebab trombositopenia pada anak.

**DEFINISI**

Berdasarkan konsensus internasional,<sup>7</sup> diagnosis ITP dipertimbangkan apabila pada pemeriksaan serial berulang didapatkan jumlah trombosit selalu di bawah 100x10<sup>9</sup>/L dengan parameter hematologis lain dalam

batas normal. ITP adalah kondisi di mana jumlah trombosit rendah (<100x10<sup>9</sup>/L) dan dapat disertai dengan manifestasi klinis seperti purpura, petekie, hematoma, perdarahan mukosa, ataupun adanya darah pada urin dan feces.<sup>6,7</sup>

Secara umum, ITP dibedakan menjadi dua, yaitu primer dan sekunder. ITP dikatakan primer apabila tidak ditemukan penyebab atau faktor pencetus, disebut sekunder apabila dicetuskan oleh suatu penyakit maupun obat.<sup>8,9</sup> Sebanyak 80% ITP tergolong primer, dan 20% sekunder.<sup>9</sup>

**Tabel 1.** Diagnosis banding trombositopenia pada anak dan remaja<sup>6</sup>

<p><b>DESTRUCTIVE THROMBOCYTOPENIAS</b>  <b>Primary Platelet Consumption Syndromes</b>  <i>Immune thrombocytopenias</i>                  Acute and chronic ITP                  Autoimmune diseases with chronic ITP as a manifestation                      Cyclic thrombocytopenia                      Autoimmune lymphoproliferative syndrome and its variants                      Systemic lupus erythematosus                      Evans syndrome                      Antiphospholipid antibody syndrome                      Neoplasia-associated immune thrombocytopenia                  Thrombocytopenia associated with HIV                  Neonatal immune thrombocytopenia                      Alloimmune                      Autoimmune (e.g., maternal ITP)                  Drug-induced immune thrombocytopenia (including heparin-induced thrombocytopenia)                  Posttransfusion purpura                  Allergy and anaphylaxis                  Posttransplant thrombocytopenia                  Nonimmune thrombocytopenias                      Thrombocytopenia of infection                          Bacteremia or fungemia                          Viral infection                          Protozoan                      Thrombotic microangiopathic disorders                          Hemolytic-uremic syndrome                          Eclampsia, HELLP syndrome                          Thrombotic thrombocytopenic purpura                          Bone marrow transplantation-associated microangiopathy                          Drug-induced</p>	<p>Platelets in contact with foreign material                  Congenital heart disease                  Drug-induced via direct platelet effects (ristocetin, protamine)                  Type 2B WWD or platelet-type WWD</p> <p><b>Combined Platelet and Fibrinogen Consumption Syndromes</b>                  Disseminated intravascular coagulation                  Kasabach-Merritt syndrome                  Virus-associated hemophagocytic syndrome</p> <p><b>IMPAIRED PLATELET PRODUCTION</b>                  Hereditary disorders                  Acquired disorders                      Aplastic anemia                      Myelodysplastic syndrome                      Marrow infiltrative process—neoplasia                      Osteopetrosis                      Nutritional deficiency states (iron, folate, vitamin B12, anorexia nervosa)                      Drug- or radiation-induced thrombocytopenia                      Neonatal hypoxia or placental insufficiency</p> <p><b>SEQUESTRATION</b>                  Hypersplenism                  Hypothermia                  Burns</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabel 2.** Penggolongan ITP berdasarkan penyebabnya<sup>10</sup>

<p><i>Primary immune thrombocytopenia</i>                  No trigger identifiable</p>
<p><i>Secondary immune thrombocytopenia</i>                  Drug-induced immune thrombocytopenia                  Autoimmune diseases                  Antiphospholipid syndrome                  Immunodeficiency syndromes (common variable immunodeficiency syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith syndrome), Wiskott-Aldrich syndrome)                  Evans syndrome (e.g. with lymphomas, CLL)                  Hepatitis, HIV and other viral infections                  Vaccination-associated</p>
<p><i>Other immune-mediated thrombocytopenias (not ITP)</i>                  Heparin-induced thrombocytopenia                  Thrombocytopenia after GPIIb/IIIa inhibitor administration                  Post-transfusion purpura                  Pregnancy-associated thrombocytopenia                  Neonatal and fetal alloimmune thrombocytopenia</p>
<p><i>Other consumption thrombocytopenias (not immune-mediated)</i>                  Microangiopathic hemolytic anemia (TTP, HUS, aHUS, etc.)                  Disseminated intravascular coagulation                  von Willebrand disease type 2b                  Massive pulmonary embolism                  Large hemangiomas                  Large aneurysms</p>

Berdasarkan durasi penyakit, ITP digolongkan menjadi 3 kelompok: ITP akut adalah ITP dalam 3 bulan setelah terdiagnosis, ITP persisten apabila telah terdiagnosis antara 3-12 bulan, dan ITP kronik jika lebih dari 12 bulan sejak terdiagnosis.<sup>6,10</sup> Penggolongan ini lebih sering digunakan dalam praktik sehari-hari karena untuk tujuan terapi masing-masing golongan ITP berbeda. Dengan makin panjangnya durasi ITP, jumlah normal trombosit tidak lagi menjadi sasaran atau tujuan pengobatan, melainkan lebih mementingkan kualitas hidup dan menghindari efek samping tatalaksana.<sup>10</sup>

**PATOFISIOLOGI**

Kini diketahui bahwa pada kasus ITP kronik, ditemukan antibodi yang menyerang kompleks glikoprotein trombosit, αIIb-β, dan GPIIb. Setelah berikatan dengan antibodi pada permukaan trombosit, dikenali oleh reseptor Fc pada makrofag di limpa, kemudian diingesti dan dihancurkan.

Patofisiologi ITP melibatkan 2 mekanisme, penurunan produksi dan peningkatan destruksi.<sup>11</sup>

**1. Peningkatan destruksi trombosit**

Peningkatan kecepatan destruksi trombosit merupakan karakteristik ITP. Hal ini melibatkan 3 mekanisme. **Pertama**, toleransi imun hilang karena disregulasi pengaturan dan fungsi sel limfosit T. Ditemukan ketidakseimbangan antara aktivasi dan inhibisi dari limfosit T. Selain itu, didapatkan efek toksik langsung limfosit T terhadap trombosit dan megakariosit. **Kedua**, sel *T-helper* (Th) yang berlokasi di limpa memicu diferensiasi sel B, sehingga menjadi autoreaktif yang memproduksi sel antibodi berlebihan. **Ketiga**, antibodi *antiplatelet* tersebut menjadikan glikoprotein sebagai



target, terutama glikoprotein IIb/IIIa pada trombosit, sehingga menyebabkan destruksi oleh makrofag dan sel T-sitotoksik (Tc). Terjadi degradasi trombosit yang terselubungi antibodi yang telah berikatan dengan reseptor fc di hepar dan limpa. Metode laboratorium terbaru dapat mendeteksi adanya antibodi terhadap protein membran platelet pada 60% pasien ITP terutama antibodi terhadap GPIIb/IIIa dan GP Ib/IX.<sup>10</sup> Platelet yang sudah terselubungi antibodi ini kemudian berikatan dengan reseptor Fc dari makrofag dan sel dendritik di limpa dan hepar untuk difagositosis dan didegradasi.<sup>10,11</sup>

Destruksi trombosit juga dapat terjadi akibat kerusakan atau apoptosis langsung oleh autoantibodi. Antibodi dapat langsung merusak trombosit dan memicu lisis. Mekanisme ini terjadi secara terpisah dari fagositosis di limpa.<sup>10</sup>

Baru-baru ini ditemukan konsep baru yaitu degradasi trombosit setelah berikatan dengan reseptor Ashwell-Morell pada sel hepatosit

di hepar.<sup>12</sup> Defek fungsi trombosit karena autoantibodi trombosit berikatan dengan reseptor pada membran dan menghambat proses adhesi ataupun agregasi. Hal ini meningkatkan risiko perdarahan pada pasien ITP.<sup>10,12</sup>

## 2. Penurunan produksi trombosit

Kebanyakan antibodi anti-trombosit juga menyerang megakariosit di sumsum tulang dan menurunkan produksi trombosit.<sup>10,11</sup> Kemungkinan lain penurunan produksi trombosit adalah karena gangguan fungsi megakariosit atau perubahan morfologinya. Kadar trombopoietin (TPO) yang rendah/tidak mencukupi (insufisien) diduga terlibat dalam patogenesis ITP.<sup>13</sup> Pada studi eksperimen hewan,<sup>12</sup> ditemukan bahwa ikatan antara trombosit yang terselubungi antibodi dengan reseptor Fc makrofag dan sel dendritik hepar dan limpa tidak menstimulasi sintesis trombopoietin. Pada pasien ITP tidak ditemukan peningkatan kadar serum TPO,<sup>13</sup> yang seharusnya terjadi sebagai respons kompensasi dari keadaan trombositopenia.

## MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis ITP dapat beragam. Mulai dari rasa lemas, risiko terinfeksi sampai dengan perdarahan aktif. Gejala paling khas adalah meningkatnya risiko perdarahan. Petekie dan perdarahan mukosa dapat ditemui. ITP patut dicurigai apabila muncul purpura dan petekie di seluruh badan (generalisata) secara tiba-tiba pada anak yang sebelumnya sehat. Petekie paling sering muncul di kedua kaki dan lengan, jarang di badan. Karakteristik petekie yang khas yaitu bintik-bintik merah datar dan tidak dapat diraba. Banyak pasien ITP akut (*new onset*) memiliki gejala hanya berupa petekie dan purpura di kulit, meskipun mengalami trombositopenia hebat.

Perdarahan mukosa paling sering berasal dari mulut dan hidung. Perdarahan traktus urinarius, traktus gastrointestinal juga dapat menyertai. Pada perempuan, perdarahan menstruasi dapat bertambah dengan durasi lebih lama. Meskipun sangat jarang, dapat terjadi perdarahan intraserebral. Sekitar 10% pasien ITP anak tidak menunjukkan gejala perdarahan dan sebanyak 30-40% pasien ITP kronis tanpa gejala perdarahan.<sup>14</sup> Temuan abnormal lain seperti hepatosplenomegali, nyeri sendi, limfadenopati menunjukkan kecurigaan ke arah penyakit lain.<sup>6</sup>

Gejala tambahan meliputi cepat lelah, lemas (*fatigue*), termasuk gejala depresi.<sup>10</sup> Pasien ITP juga lebih berisiko terkena infeksi. Hal ini erat kaitannya dengan penggunaan obat-obatan immunosupresif dalam tatalaksana ITP. Selain itu, dapat ditemukan anemia defisiensi besi akibat perdarahan yang terus berlangsung akibat trombositopenia.

## DIAGNOSIS

Diagnosis ITP dapat dipertimbangkan apabila pasien mengalami trombositopenia dengan nilai eritrosit dan leukosit normal. Diperlukan beberapa tahap pemeriksaan diagnosis pada ITP.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan trombositopenia dengan jumlah trombosit  $<100 \times 10^9/L$ . Pada ITP akut (*newly diagnosed*), jumlah hemoglobin dan leukosit normal. Pada setiap pasien trombositopenia, harus diperiksa morfologi darah tepi guna mendeteksi gangguan hematologis lain seperti anemia aplastik dan sindrom mielodisplastik. Untuk ITP persisten dan kronik, dibutuhkan pemeriksaan

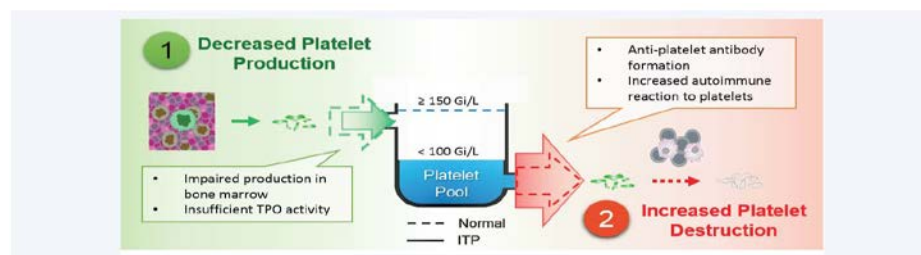


Figure 1 Two major processes of ITP pathogenesis.<sup>11</sup>

Platelet production and platelet destruction must be in balance to maintain the size of the circulating platelet pool at normal range (150-400 Gi/L). In physiological conditions, each process can compensate for changes in the other to reestablish the balance; eg, platelet production increases if the platelet pool becomes smaller due to increased platelet destruction. However, in patients with ITP, this balance is disturbed by (1) decreased platelet production, (2) increased platelet destruction, or both, and therapeutic intervention may be needed to reestablish this balance before the decline in the platelet pool becomes life threatening.

Tabel 3. Tahapan diagnosis ITP<sup>10</sup>

	Diagnostic workup at initial presentation
History	Current and previous bleeding, infections, medication (anticoagulants!), alcohol, pregnancy, previous thrombosis, amily history, professional history
Physical examination	Bleeding symptoms, mucous membranes, lymph nodes, liver, spleen size, exanthemas etc.
Blood count	EDTA, citrate, if available use ThromboExact™ blood collection tubes to exclude pseudothrombocytopenia
Blood smear (always!)	Must be examined by a physician experienced in the diagnosis of hematological diseases
Coagulation profile	Prothrombin time (Quick, INR), aPTT, fibrinogen
Other	Blood group incl testing for erythrocyte autoantibodies, especially in bleeding patients with concurrent anemia. stool and urine test for blood
Bone marrow examination	Always when there are atypical findings (see table 9)
	Consider in older patients (>60 years) also without atypical findings
	Include bone marrow testing for molecular and cytogenetic defects to spare the patient a second puncture (differential diagnosis: myelodysplasia syndrome or idiopathic cytopenia of indeterminate significance).



tambahan lebih lanjut seperti autoantibodi trombosit.<sup>10</sup>

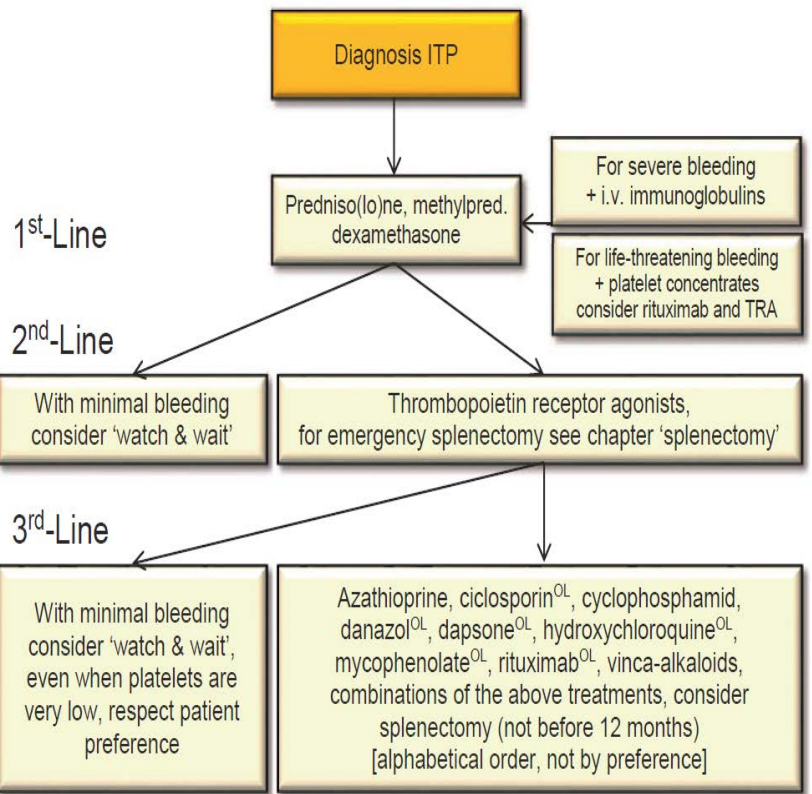
Pemeriksaan autoantibodi trombosit merupakan pemeriksaan tambahan pada pasien ITP persisten dan kronik. Autoantibodi yang berikatan dengan epitop GPIb dan IIb/IIIa terdeteksi pada 60-80% pasien ITP kronik, hal ini sangat membantu mengkonfirmasi diagnosis ITP pada pasien-pasien ITP kronik.<sup>10</sup> Pemeriksaan biopsi aspirasi sumsum tulang juga diperlukan pada kasus ITP kronis, bukan untuk menegakkan diagnosis ITP melainkan untuk mengeksklusi kemungkinan diagnosis banding lainnya. Jika gejala dan hasil laboratorium sudah jelas mengarah ke ITP, pemeriksaan sumsum tulang dapat ditunda.

**TATALAKSANA**

Selama dekade terakhir, imunosupresan merupakan terapi utama satu-satunya. Kini agonis reseptor trombopoietin (*thrombopoietin receptor agonists/TPO-RAs*) dapat digunakan untuk terapi ITP kronik.<sup>15</sup> Penentuan terapi tidak hanya berdasarkan jumlah trombosit ataupun perdarahan. Beberapa faktor perlu dipertimbangkan, antara lain:

- Perdarahan aktif
- Jumlah trombosit
- Tahapan penyakit (akut, persisten, kronik)
- Riwayat perjalanan penyakit sebelumnya termasuk riwayat perdarahan sebelumnya
- Usia pasien
- Aktivitas pasien
- Preferensi pasien

Semua hal di atas menjadi satu kesatuan untuk dipertimbangkan sebelum memilih regimen terapi terbaik. Untuk pasien ITP akut anak, terapi tidak diperlukan, kecuali didapatkan perdarahan mukosa ataupun petekie generalisata. Trombositopenia sendiri bukan merupakan indikasi tunggal terapi.



Gambar 2. Algoritma tatalaksana ITP<sup>5</sup>

**1. Kortikosteroid**

Kortikosteroid sebagai terapi lini pertama. Kortikosteroid merupakan imunosupresan yang menghambat pembentukan autoantibodi trombosit serta mensupresi fungsi fagositosis sistem retikuloendotelial, sehingga mengurangi penghancuran trombosit. Kortikosteroid digunakan sebagai lini pertama karena murah, mudah digunakan, dan memiliki efikasi baik. Biasanya digunakan untuk jangka pendek, sebab penggunaan jangka panjang berisiko efek samping signifikan seperti peningkatan berat badan, diabetes, osteoporosis, katarak, dan hipertensi. Deksametason, prednison, ataupun metilprednisolon memiliki efikasi serupa.

Dosis prednison atau prednisolon adalah 1-4 mg/kgBB/hari.<sup>6,10</sup> Metilprednisolon diberikan secara intravena dengan dosis 30 mg/kgBB/hari (maksimal 1000 mg). Deksametason dapat diberikan 0,7 mg/kgBB/hari (maksimal 40 mg/hari). Rata-rata kortikosteroid diberikan selama 2 hingga 3 minggu, kemudian *tapering off*.

**2. Trombosit konsentrat (*thrombocyte concentrate/TC*)**

Transfusi trombosit dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam waktu singkat dan menghentikan perdarahan jika diberikan bersamaan dengan steroid atau imunoglobulin G intravena (IGIV).<sup>6,10,11</sup> Biasanya pasien membutuhkan transfusi TC sebanyak 1-2 unit untuk mencapai hemostasis. Tidak ada patokan resmi jumlah trombosit yang menjadi indikasi transfusi trombosit konsentrat. Pemberian TC mempertimbangkan keadaan klinis terutama manifestasi perdarahan serta risiko perdarahan.

**3. Imunoglobulin G Intravena (IGIV)**

Imunoglobulin G intravena (IGIV) mengandung kumpulan plasma globulin dari >1000

Tabel 4. Indikasi pemeriksaan antibodi trombosit dan biopsi sumsum tulang<sup>10</sup>

Indications for platelet antibody testing (only helpful when positive)
Minimal or no response to corticosteroids or i.v. immunoglobulins
Differential diagnosis ITP vs. drug-induced or toxic bone marrow damage (e.g. chronic alcohol abuse)
Differential diagnosis ITP vs. hereditary thrombocytopenia
Confirm the diagnosis of ITP in patients with concomitant liver diseases, splenomegaly
Indications for bone marrow biopsy
Besides thrombocytopenia, also abnormal leukocyte and erythrocyte parameters
Atypical history (e.g. B-symptoms> weight loss) and physical findings (e.g. enlarged lymph nodes, hepatosplenomegaly)
>60 years because of the increasing frequency of alternative diagnoses: lymphomas, myelodysplastic syndromes, idiopathic cytopenia of uncertain significance, myeloma and others
Before splenectomy to rule out alternative diagnoses with the greatest certainty before this irreversible procedure





pendonor. IVIG menghambat fagositosis trombosit yang terselubungi antibodi, dan biasanya meningkatkan jumlah trombosit secara cepat namun dengan durasi umur trombosit yang lebih singkat dari usia fisiologis. IVIG tidak memberikan remisi permanen; jumlah trombosit akan turun kembali setelah 2-4 minggu.<sup>10</sup> Terapi IVIG diberikan pada keadaan darurat saat diperlukan peningkatan cepat jumlah trombosit atau sebagai terapi tambahan pada keadaan kortikosteroid tidak mampu memberikan efek terapi. Dosis yang direkomendasikan adalah 0,8-1 g/kgBB/hari selama 1-2 hari. Sebanyak 95% pasien akan mengalami peningkatan jumlah trombosit hingga mencapai  $>20 \times 10^9/L$  dalam 48 jam<sup>3</sup>.

#### 4. Terapi lini kedua dan ketiga

Terapi lini kedua dan ketiga dipertimbangkan apabila pasien hanya mengalami respons sebagian atau bahkan tidak respons sama sekali dengan kortikosteroid, atau bahkan jika jumlah trombosit kembali ke awal setelah adanya respons terhadap terapi sebelumnya. Tidak ada batasan jumlah trombosit yang baku untuk memulai terapi lini kedua. Terdapat sedikit perbedaan antara pedoman yang digunakan di Eropa dan di Amerika. Untuk Eropa, terapi lini kedua dapat langsung menggunakan agonis reseptor Trombopoietin (TPO-RAs) dan lini ketiga dengan rituximab. Sedangkan di Amerika, lini kedua yaitu dengan rituximab dan splenektomi, sementara TPO-RAs dipakai sebagai lini ketiga.

#### 5. Splenektomi

Splenektomi merupakan metode terdahulu

dan dulu dipakai sebagai terapi definitive.<sup>6,11</sup> Banyak efek samping akibat splenektomi yang perlu dipertimbangkan, yang paling penting adalah kehilangan permanen fungsi hematologis dan imunologis, serta peningkatan risiko infeksi pasca-tindakan. Oleh sebab itu, terapi ini mulai ditinggalkan.

#### Agonis Reseptor Trombopoietin (TPO-RAs)

Kadar trombopoietin pasien ITP, khususnya ITP kronik, tidak setinggi seperti respons fisiologis trombositopenia akibat penyebab lain.<sup>10</sup> Atas dasar konsep inilah disimpulkan bahwa pada ITP terjadi defisiensi trombopoietin (TPO) relatif. Dua jenis obat yang termasuk golongan ini adalah romiplostim dan eltrombopag. Penggunaan eltrombopag sudah disetujui untuk populasi pediatrik, romiplostim masih dalam tahapan uji klinis.<sup>6</sup>

TPO-RAs berinteraksi dengan reseptor TPO untuk meningkatkan produksi trombosit.<sup>11</sup> TPO-RAs merupakan satu-satunya terapi untuk ITP kronik yang refrakter, dan efektif meningkatkan jumlah trombosit baik pada populasi dewasa maupun anak dengan angka keberhasilan berkisar antara 60-95%.<sup>16</sup> Secara umum tingkat keberhasilannya sebesar 94,2% dengan eltrombopag, dan 80% dengan romiplostim.<sup>6</sup> Dalam sebuah laporan kasus, eltrombopag efektif meningkatkan jumlah trombosit pada anak dengan ITP kronik/refrakter.<sup>17</sup> Penggunaan agonis reseptor trombopoietin mampu membuat remisi jangka panjang bahkan setelah semua terapi ITP dihentikan, termasuk TPO-RAs sendiri. Eltrombopag mampu menciptakan remisi

penyakit paling cepat 2 bulan setelah dimulai. TPO-RAs dapat dipertimbangkan pada ITP refrakter (tidak berespons) dengan modalitas terapi lainnya.

TPO-RAs tergolong aman dan bisa ditoleransi dengan baik. Efek samping yang mungkin muncul antara lain sakit kepala, nyeri sendi, nyeri otot, kembung, mual, muntah, diare, nyeri perut, gangguan fungsi hati (peningkatan enzim transaminase). Efek samping ini lebih sering terlihat pada eltrombopag. Selain itu, jumlah trombosit dapat turun secara mendadak hingga di bawah trombositopenia awal apabila penggunaan TPO-RAs dihentikan secara tiba-tiba. Oleh sebab itu, perlu dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit setidaknya 4 minggu setelah penghentian TPO-RAs.

#### Rituximab

Rituximab merupakan antibodi terhadap protein CD20 di permukaan sel limfosit B. Obat ini diperkirakan memiliki efek samping immunosupresif melalui mekanisme deplesi sel B.<sup>10</sup> Rituximab mulai mulai banyak digunakan untuk terapi ITP refrakter dan direkomendasikan dalam pedoman *American Society of Hematology* (ASH) 2011.<sup>19</sup> Rituximab mampu meningkatkan jumlah trombosit dalam waktu singkat pada 60% pasien.<sup>10</sup> Remisi jangka panjang dicapai pada 10-40% kasus.<sup>10</sup>

Beberapa pasien berespons setelah infus rituximab pertama, lainnya respons muncul setelah beberapa minggu. Jika pasien tidak respons dalam 4 minggu pertama, diasumsikan terapi rituximab telah gagal. Anak-anak memiliki respons lebih baik dibandingkan dewasa. Anak perempuan berespons lebih cepat dibandingkan anak laki-laki.<sup>10</sup> Dosis standar rituximab adalah 375 mg/m<sup>2</sup> sekali seminggu selama 4 minggu berturut-turut. Efek samping antara lain mual, demam, menggigil, anafilaksis. Pada pasien ITP refrakter dengan perdarahan signifikan, rituximab sering digunakan apabila kortikosteroid dan IGIV tidak efektif. Sebuah laporan kasus menggunakan infus rituximab sebanyak empat kali dikombinasi dengan deksametason menghasilkan remisi yang baik pada pasien ITP <24 bulan.<sup>18</sup>

#### PROGNOSIS

Secara umum prognosis ITP pada anak tergolong baik. Risiko perdarahan masif

Tabel 5. Dosis terapi ITP<sup>10</sup>

Corticosteroids in children	
Predniso(lo)ne	0,25-4 mg/kg body weight/day divided in two doses, recommended dose 2 mg/kg x 4 days, not longer than 2 weeks
Methylprednisolone	30 mg/kg (max. 1,000 mg) i.v.
Dexamethasone	0,7 mg/kg/day (max. dose 40 mg/day) for 4 days
Other treatments	
iv. Immunoglobulins	0.4-1 g/kg body weight/day, if no response this dose can be repeated once after 3 days
Romiplostim	1-10 µg/kg s.c. 1x per week, continuous therapy
Eltrombopag	25-75 mg p.o. daily, continuous therapy
Azathioprine	2 mg/kg p.o. daily, response may take several months
Rituximab <sup>1</sup>	375 mg/m <sup>2</sup> 1x per week Lv. for 4 weeks
Cyclophosphamid <sup>1</sup>	1-2 mg/kg p.o. daily
Cyclosporin <sup>1</sup>	Dosage by blood level, target 100-400 ng/mL
Danazol <sup>1</sup>	400-800 mg p.o. daily
Dapsone <sup>1</sup>	75-100 mg p.o. daily
Mycophenolate <sup>1</sup>	2 x 250 bis 2 x 1,000 mg p.o. daily
Anti-D	The only anti-D product approved for ITP (WinRho* SDF) was withdrawn from the European market in 2009, but is still available in the US and other non-European countries <sup>2</sup>



Tabel 6. Terapi dengan romiplostim dan eltrombopag<sup>10</sup>

Romiplostim
The starting dose of romiplostim recommended in the prescribing information is 1 µg/kg once weekly based on the actual body weight. The weekly dose should be increased in steps of 1 µg/kg until a stable platelet count ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) is reached.
The maximum dose should not exceed 10 µg/kg/week.
The target range for the platelet count is 50-150 x 10 <sup>9</sup> /l, normalization of platelet count is not necessary
With romiplostim the platelet count should not exceed 250 x 10 <sup>9</sup> /l
Initially the platelet count should be checked weekly, then every 4 weeks Note: if the patient is bleeding a higher starting dose is often used (e.g. 3-5 µg/kg), for severe bleeding, start with the maximum dose to avoid long titrations
Eltrombopag
The recommended starting dose for eltrombopag is 50 mg once daily (25 mg for patients of East Asian descent). The dose should be adjusted until a stable platelet count ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) is reached
The maximum dose should not exceed 75 mg p.o. daily
The target range for the platelet count is 50-150 x 10 <sup>9</sup> /l
With eltrombopag the platelet count should not exceed 250 x 10 <sup>9</sup> /l
Initially the platelet count should be checked weekly, then every 4 weeks

Tabel 7. Prognosis dan indikator risiko<sup>20,21</sup>

Indicators for chance of self-limited disease course	Indicators for risk of chronic disease course	Indicators for risk of severe hemorrhage
Child, young adult	Adult, especially if >60 years old	Platelet count <20-30 x 10 <sup>9</sup> /l Multiple hematomas
Preceding infection	No preceding infection or other disorder	Mucosal hemorrhage ('wet purpura')
Abrupt onset	Insidious onset	History of prior severe bleedings, Hematuria
Initial presentation with acute bleeding symptoms	Onset with only minor bleeding symptoms or incidental thrombocytopenia without bleeding at all	No response to steroids, Infection, fever, Age > 60 years

sangat jarang (<3%). Angka kematian pada anak akibat ITP sebesar 0%. Pada 70-80% anak dengan ITP akut, resolusi spontan terjadi dalam 6 bulan. Untuk pasien ITP anak yang menjadi kronik, 1/3 - 2/3 akan mengalami remisi parsial atau komplrit setelah beberapa tahun. Prognosis ini berkaitan dengan usia, di mana semakin dini anak terkena ITP maka peluang penyembuhan sempurna akan semakin besar, sementara *onset* ITP yang terjadi di usia remaja akan cenderung menjadi kronik.

SIMPULAN

Purpura trombositopenik imun merupakan trombositopenia yang sering dijumpai pada anak. ITP patut dicurigai apabila didapatkan keadaan trombositopenia dengan parameter hematologis lain dalam batas normal. Makin tua usia seorang anak, makin tinggi risiko ITP menjadi kronik, khususnya apabila *onset* ITP pada masa remaja. Diperlukan terapi sesuai golongan ITP, jumlah trombosit saja tidak menjadi acuan utama dalam menentukan modalitas terapi. Agonis reseptor trombopoietin merupakan terapi baru dan dapat menjadi salah satu pilihan dalam tatalaksana ITP kronik.

DAFTAR PUSTAKA

- Frederiksen H, Lund Maegbaek M, Norgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166: 260-267.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85: 174-180.
- Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Outpatient management of patients with immune thrombocytopenia (ITP) by hematologists 1995-2014. *Oncol Res Treat* 2016; 39: 41-44.
- Silverman MA. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Epidemiology* 2015.
- Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2034-2045.
- Kliegman RM, Santon BF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2016.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511-6521
- Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol* 2017;92: 493-500.
- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhna T, et al. Immune thrombocytopenia-Cuurent diagnostic and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;4(suppl 5):1-30.
- Raj AB. Immune thrombocytopenia: pathogenesis and treatment approaches. *J Hematol Transfus* 2017;5(1):1056.
- Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med* 2015; 21: 47-54.
- Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011; 365: 734-741.
- Grainger JD, Harrison L, Bolton-Maggs PHB. United Kingdom experience of intracranial bleeds in childhood immune thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128: 1380.
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128: 1547-1554.
- Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2016; 95: 239-244.
- Yilmaz B, Tokuc AG, Koc A. Successful treatment of two children with refractory immune thrombocytopenic purpura with eltrombopag. *Acad J Ped Neonatol* 2018;7(1):555758.
- Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of children with persistent and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 4 infusions of Rituximab and three 4-day cycles of dexamethasone. *J Pediatr* 2017;191:225-231.



19. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190- 4207.
20. Moulis G, Sailer L, Lapeyre-Mestre M. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: comment. *J Thromb Haemost* 2015;13:1521–1522.
21. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13: 457–464.

**CME**

Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)