



LAPORAN KEGIATAN

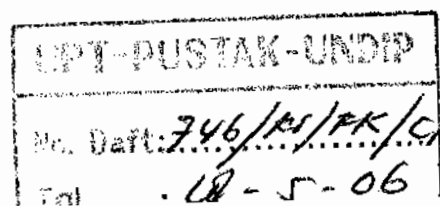
**PEMERIKSAAN RETIKULOSIT TROMBOSIT PREPARAT DARAH APUS
DIBANDING PEMERIKSAAN MEGAKARIOSIT SUMSUM TULANG
SEBAGAI PREDIKSI TROMBOPOIESIS
PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA**

OLEH :

dr. Nyoman Suci W , M.Kes
dr. Imam Budiwiyono, SpPK
dr. Purwanto, AP, SpPK

Dibiayai Oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan Penelitian Nomor : 031/SPPP/PP/DP3M/IV/2005 tanggal 11 April 2005

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
DESEMBER, 2005



LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN

1. a. Judul penelitian : PEMERIKSAAN RETIKULOSIT TROMBOSIT
PREPARAT DARAH APUS DIBANDING
PEMERIKSAAN MEGAKARIOSIT SUMSUM
TULANG SEBAGAI PREDIKSI TROMBOPOIESIS
PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA
 - b. Bidang Ilmu : Kesehatan / Olah raga
 - c. Kategori Penelitian : II
 2. Ketua peneliti
 - a. Nama lengkap : dr. Nyoman Suci Widyastiti, M.Kes
 - b. Jenis kelamin : Perempuan
 - c. Golongan dan NIP : III b / 132163 891
 - d. Jabatan fungsional : Asisten Ahli
 - e. Jabatan struktural : -
 - f. Fakultas : Kedokteran
 - g. Pusat Penelitian : Universitas Diponegoro, Semarang
 3. Alamat Ketua peneliti
 - a. Alamat kantor/telp : Bagian Patologi Klinik FK UNDIP
Jl. Dr Sutomo 16-18 Semarang . Telp / fax (024) 8311485
 - b. Alamat rumah / telp/ e-mail : Jl. Indraprasta 41 Semarang 50131
Telp (024) 3569411 / nyomansuci@yahoo.ie
 4. Jumlah anggota peneliti : 2 orang
 - a. Nama Anggota peneliti I : dr. Imam Budiwiyono, SpPK
 - b. Nama Anggota peneliti II : dr. Purwanto AP, SpPK
 5. Lokasi penelitian : Laboratorium Patologi Klinik RS dr. Kariadi / FK
UNDIP Semarang
 6. Kerjasama dengan institusi lain
 - a. Nama institusi : RS. Dr. Kariadi Semarang
 - b. Alamat : Jl dr Sutomo 16-18 Semarang
 - c. Telp : (024) 8413476
 7. Lama penelitian : 8 bulan
 8. Biaya yang diperlukan :
 - a. Sumber dari Depdiknas : Rp 6.000.000,-
 - b. Sumber lain : -
- J u m l a h : Rp 6.000.000,- (enam juta rupiah)

Semarang, Desember 2005

Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP

Prof. Kabulrachman, dr, SpKK(K)
NIP. 130 354 867

Ketua peneliti

dr. Nyoman Suci W, M.Kes
NIP. 132 163 891

Menyetujui
Kepala Lembaga Penelitian UNDIP

dr. Purwanto, SpB

NIP. 130 529 444



RINGKASAN

PEMERIKSAAN RETIKULOSIT TROMBOSIT PREPARAT DARAH APUS DIBANDING PEMERIKSAAN MEGAKARIOSIT SUMSUM TULANG SEBAGAI PREDIKSI TROMBOPOIESIS PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA

Nyoman Suci Widyastiti, Imam Budiwiyono Purwanto Adhi Pireno

Tahun 2005, 29 halaman

Trombositopenia erat kaitannya dengan komplikasi perdarahan, mulai perdarahan ringan hingga perdarahan hebat yang mengancam jiwa. Diagnosis etiologi trombositopenia karena defisiensi produksi atau akselerasi destruksi sulit dibedakan. Defisiensi produksi / hipoplasia sumsum tulang disebabkan penurunan trombopoiesis yang ditandai penurunan jumlah megakariosit sumsum tulang sedangkan destruksi trombosit perifer menyebabkan peningkatan trombopoiesis ditandai peningkatan jumlah megakariosit sumsum tulang. Pengambilan sampel preparat sumsum tulang untuk evaluasi megakariosit dilakukan dengan prosedur pungsi sumsum tulang merupakan pemeriksaan invasif. Kienast dan Schmidz (1990) menemukan bahwa jumlah retikulosit trombosit di sirkulasi perifer yang dicat Thiazole Orange dan dibaca alat flowcytometer dapat menggambarkan laju trombopoiesis dengan spesifisitas 95 % dan sensitifitas 100 % sehingga sangat bermanfaat untuk alat bantu diagnosis pasien trombositopenia. Flowcytometer tidak dimiliki oleh laboratorium sederhana di Indonesia. Pengecatan Thiazole Orange mempunyai korelasi sangat baik dengan cat New Methylene Blue yang digunakan untuk pengecatan retikulosit eritrosit konvensional menggunakan preparat darah apus, sehingga dilakukan pemeriksaan retikulosit trombosit preparat darah apus yang dicat dengan New Methylene Blue dibanding megakariosit sumsum tulang sebagai prediksi trombopoiesis pada pasien trombositopenia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketepatan pemeriksaan retikulosit trombosit preparat darah apus dibandingkan pemeriksaan jumlah megakariosit sumsum tulang sebagai prediksi trombopoiesis pada pasien trombositopenia.

Penelitian merupakan penelitian cross-sectional. Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling* pada probandus dengan jumlah trombosit normal dan pasien trombositopenia yang dilakukan pungsi sumsum tulang di unit rawat inap RS dr

Kariadi. Analisis statistik dengan uji Mann-Whitney dan uji diagnostik dengan tabel 2 x 2.

Selama 8 bulan penelitian diperoleh 35 probandus normal, 47 pasien trombositopenia dengan megakariosit menurun dan hanya 2 pasien trombositopenia dengan megakariosit meningkat. Rerata jumlah retikulosit trombosit orang probandus normal ialah $19.200 \pm 1.623,36 / \text{mm}^3$, pasien trombositopenia dengan megakariosit menurun ialah $1.829,79 \pm 2.160,10 / \text{mm}^3$ dan pasien trombositopenia dengan megakariosit meningkat ialah $15.000 \pm 15.556,35 / \text{mm}^3$. Sedangkan persentase jumlah retikulosit trombosit terhadap jumlah trombosit pada probandus normal ialah $7,76 \pm 1,64 \%$, pasien trombositopenia dengan megakariosit menurun ialah $3,70 \pm 3,62 \%$ dan pasien trombositopenia dengan megakariosit meningkat ialah $19,26 \pm 2,65 \%$. Terdapat perbedaan bermakna jumlah retikulosit trombosit absolut ($p = 0,001$) dan persentase jumlah retikulosit trombosit ($p = 0,001$) antara kelompok normal dengan kelompok trombositopenia dengan penurunan jumlah megakariosit sumsum tulang. Uji diagnostik dilakukan pada kelompok probandus normal dan kelompok pasien trombositopenia dengan penurunan megakariosit. Pada nilai *cut off* retikulosit trombosit $7,5 \%$, sensitifitas metode pembacaan preparat darah apus yang dicat dengan cat New Methylene Blue $78,7 \%$, akan tetapi spesifisitasnya sangat rendah ($48,6 \%$). Sedangkan pada nilai *cut off* $6,5 \%$ sensitifitas pemeriksaan tersebut (72%) tidak jauh berbeda dari spesifisitas ($74,3\%$).

Dibiayai Oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan Penelitian Nomor : 031/SPPP/PP/DP3M/IV/2005 tanggal 11 April 2005

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
DESEMBER, 2005

SUMMARY

BLOOD SMEAR EXAMINATION FOR RETICULATED PLATELETS AS COMPARED WITH BONE MARROW'S MEGAKARYOCYTES EXAMINATION AS PREDICTION OF THROMBOPOIESIS IN PATIENT WITH THROMBOCYTOPENIA

Nyoman Suci Widyastiti, Imam Budiwiyono, Purwanto Adhipireno

Year 2005, 29 pages

Thrombocytopenia is strongly associated with hemorrhagic complications, from mild hemorrhage to life-threatening severe hemorrhage. It is difficult to differ between the etiologic diagnosis of thrombocytopenia caused by deficient production and that caused by accelerated destruction. Deficient production/ hypoplasia of the bone marrow are caused by a decrease in thrombopoiesis characterized by decreased amount of bone marrow's megakaryocytes whereas destruction of peripheral platelets cause increased thrombopoiesis characterized by increased amount of bone marrow's megakaryocytes. The sampling of of bone marrow preparation for evaluation of megakaryocytes performed using bone marrow puncture procedure is an invasive examination. Kienast and Schmidt (1990) found that the amount of reticulated platelets in the peripheral circulation that were stained with Thiazole Orange and was read using flowcytometer can represent the rate of thrombopoiesis with specificity of 95% and sensi-tivity of 100% and so was very useful in assisting the diagnosis of patients with thrombocytopenia. Flowcytometer has been owned by simple laboratories in Indonesia. Thiazole Orange stain has very good correlation with new Methylene Blue stain used in staining of conventional erythrocyte reticulocyte that use blood smear preparation, so examination of blood smear preparation for reticulated platelets stained with New Methylene Blue is performed as compared with bone marrow's megakaryocytes as prediction of thrombopoiesis in patients with thrombocytopenia.

The purpose of the study is to measure the accuracy of examination of blood smear preparation for reticulated platelets as compared with examination of the amount of megakaryocyte in bone marrow as prediction of thrombopoiesis in patients with thrombocytopenia.

The study is a cross-sectional study. Samples were taken using *consecutive sampling* in probands with normal platelet amount and in patients with thrombocytopenia that underwent bone marrow puncture that were hospitalized in Dr Kariadi General Hospital. Statistical analyses were performed using Mann-Whitney test and diagnostic test using 2x2 table.

During 8 months of study, we obtained 35 normal probands, 47 thrombocytopenic patients with decreased megakaryocyte amount and only 2 thrombocytopenic patients with increased megakaryocyte amount. The mean of amounts of reticulated platelets in normal proband persons is $19,200 \pm 1,623.36/\text{mm}^3$, in thrombocytopenic patients with decreased megakaryocytes is $1,829.79 \pm 2,160.10 /\text{mm}^3$ and in thrombocytopenic patients with increased megakaryocytes is $15,000 \pm 15,556.35/\text{mm}^3$. Whereas the percentage of reticulated platelets amount to the amount of thrombocyte in normal probands is $7.76 \pm 1.64\%$, in thrombocytopenic patients with decreased megakaryocytes is $3.70 \pm 3.62\%$ and in thrombocytopenic patients with increased megakaryocytes is $19.26 \pm 2.65\%$. There were significant differences between the normal group and thrombocytopenic group with decreased amount of megakaryocytes in bone marrow for absolute amount of reticulated platelets ($p=0.001$) and percentage of reticulated platelets ($p=0.001$). Diagnostic tests were performed in normal proband group and in thrombocytopenic patient group with decreased megakaryocytes. At *cut off* value of reticulated platelets of 6.5%, the examination of reticulated platelets had sensitivity of 72% and specificity of 74.3%.

Fund was provided by Directorate General of Higher Education,
Department of National Education,
In accordance with Agreement on Performance of Study Task
No.: 031/SPPP/PP/DP3M/IV/2005, April 11, 2005.

**Faculty of Medicine
Diponegoro University
December, 2005**

PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan perkenan dan kuasaNya kami dapat menyelesaikan penelitian ini. Sehubungan dengan selesainya penelitian ini, perkenankanlah kami dengan tulus hati menyampaikan rasa terima kasih kepada Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi yang memberikan dana melalui Lembaga Penelitian Universitas Diponegoro sehingga penelitian ini berlangsung dengan baik.

Kami sampaikan juga terimakasih kepada RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami, analis hematologi sub divisi Patologi Klinik Laboratorium RS Dr. Kariadi yang telah banyak membantu kami dalam penelitian kami, dan tak lupa terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada probandus dan pasien yang dengan sukarela ikut berpartisipasi dalam penelitian ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangannya, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para pembaca akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan dimasa mendatang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada kita semua.

Semarang, Desember 2005

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN DAN SUMMARY	iii
PRAKATA	vii
DAFTAR ISI	viii
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	10
IV. METODE PENELITIAN	11
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	24
DAFTAR PUSTAKA	25
LAMPIRAN	28

BAB I PENDAHULUAN

Trombosit adalah sel darah tak berinti berasal dari pelepasan sitoplasma megakariosit di sumsum tulang. Fungsi utama trombosit ialah sebagai koagulan (pembekuan) darah dengan pembentukan sumbat mekanis sebagai respon hemostatik normal terhadap cedera vaskuler. Keadaan berkurangnya jumlah trombosit di bawah nilai normal, yaitu kurang dari $150 \times 10^9/L$ disebut sebagai trombositopenia. Trombositopenia erat kaitannya dengan komplikasi perdarahan, mulai perdarahan ringan hingga perdarahan hebat yang mengancam jiwa. ^(1,2,3)

Patofisiologi trombositopenia secara umum disebabkan oleh 3 penyebab : defisiensi produksi, akselerasi destruksi dan distribusi abnormal. Diagnosis etiologi trombositopenia karena distribusi abnormal relatif mudah, yaitu apabila ditemukan tanda dan gejala hipersplenisme. Diagnosis etiologi trombositopenia karena defisiensi produksi atau akselerasi destruksi sulit dibedakan. Evaluasi pertama kali ialah dengan evaluasi preparat darah hapus (morfologi, kesesuaian hitung trombosit dengan estimasi) dan evaluasi jumlah dan morfologi megakariosit pada preparat sumsum tulang untuk menilai trombopoiesis (proses pembentukan trombosit). Defisiensi produksi / hipoplasia sumsum tulang disebabkan ketidakmampuan sumsum tulang memproduksi trombosit (penurunan trombopoiesis) yang ditandai penurunan jumlah megakariosit sumsum tulang sedangkan destruksi trombosit perifer menyebabkan peningkatan trombopoiesis ditandai peningkatan jumlah megakariosit sumsum tulang sebagai respon homeostasis sumsum tulang normal terhadap penurunan trombosit. ^(3,4,5,6,7,8)

Pengambilan sampel preparat sumsum tulang untuk evaluasi megakariosit dilakukan dengan prosedur pungsi sumsum tulang (BMP = *bone marrow puncture*), yaitu pengambilan sumsum tulang pada medulla tulang pipih. Prosedur tersebut invasif, menyakitkan pasien dan memerlukan premedikasi.

Penelitian Kienast dan Schmidz (1990) berhasil memeriksa retikulosit trombosit, yaitu trombosit muda pada darah tepi yang mengandung RNA. Penelitian tersebut menggunakan pengecatan Thiazole Orange (TO) dan alat *flowcytometer*. Proporsi jumlah retikulosit trombosit / jumlah total trombosit pada pasien trombositopenia sebanding dengan pemeriksaan megakariosit untuk evaluasi trombopoiesis. Peningkatan retikulosit trombosit pada darah perifer mengindikasikan

peningkatan megakariosit sumsum tulang, sebaliknya apabila terjadi penurunan kadar retikulosit trombosit di perifer, mengindikasikan penurunan trombopoiesis yang ditandai penurunan jumlah megakariosit di sumsum tulang (sensitifitas 95 % dan spesifisitas 100%). Sehingga kadar retikulosit trombosit di sirkulasi dapat menggambarkan laju trombopoiesis dan sangat bermanfaat untuk alat bantu diagnosis pasien trombositopenia. Pemeriksaan retikulosit trombosit pada darah tepi tersebut relatif lebih nyaman dan tidak menyakitkan pasien dibanding pemeriksaan sumsum tulang. (4,10,11,12,13,15.)

Istilah retikulosit trombosit diperoleh karena sebagaimana retikulosit eritrosit -yang lebih dikenal sebagai retikulosit saja -, retikulosit trombosit juga dapat tercat menggunakan cat yang terikat pada RNA, antara lain Thiazole Orange. Prinsip pengecatan retikulosit trombosit sama dengan pengecatan retikulosit eritrosit. Pengecatan Thiazole Orange mempunyai korelasi yang sangat baik dengan cat New Methylene Blue yang digunakan untuk pengecatan retikulosit eritrosit konvensional menggunakan preparat darah apus. (9,16)

Flowcytometer yang dipergunakan pada penelitian Penelitian Kienast dan Schmidz (1990) merupakan alat yang relatif mahal dan tidak dimiliki oleh semua laboratorium Patologi Klinik di Indonesia, sehingga diperlukan alternatif metode yang lebih murah dan mudah untuk evaluasi trombopoiesis pada pasien trombositopenia. Oleh karena prinsip pemeriksaan dan pengecatan retikulosit trombosit sama dengan pemeriksaan retikulosit eritrosit, maka akan dilakukan pemeriksaan retikulosit trombosit pada preparat darah apus menggunakan metode pemeriksaan retikulosit eritrosit konvensional pada darah apus. Alternatif metode tersebut lebih murah dibanding metode flowcytometri dan dapat dilakukan pada laboratorium kecil, termasuk laboratorium Puskesmas. Metode pemeriksaan retikulosit trombosit pada preparat darah apus sebagai prediksi trombopoiesis pasien trombositopenia tersebut akan dibandingkan ketepatannya dengan pemeriksaan megakariosit sumsum tulang sebagai prediksi trombopoiesis pada pasien trombositopenia. Belum ada peneliti yang melakukan penelitian pemeriksaan retikulosit trombosit pada preparat darah apus sebagai prediksi trombopoiesis pasien trombositopenia

PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian di atas, maka timbul permasalahan, seberapa besarkah ketepatan pemeriksaan retikulosit trombosit preparat darah apus dibandingkan pemeriksaan jumlah megakariosit sumsum tulang sebagai prediksi trombopoiesis pada pasien trombositopenia ?