

## Indeks Trombosit Pada Penderita Preeklampsia di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Nurul Utami<sup>1</sup>, Putu Ristyaning Ayu<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspitasari<sup>1</sup>, Risti Graharti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Preeklampsia pada kehamilan adalah kelainan malfungsi endotel pembuluh darah atau vaskular yang menyebar luas sehingga terjadi vasospasme setelah usia kehamilan 20 minggu. Preeklamsi mengakibatkan terjadinya penurunan perfusi organ dan pengaktifan endotel yang menimbulkan terjadinya hipertensi, edema, dan dijumpai proteinuria > 300 mg per 24 jam atau 30 mg/dl (+1 pada dipstik) dengan nilai sangat fluktuatif saat pengambilan urine sewaktu.<sup>1</sup> Ukuran trombosit, ketika diukur sebagai *mean platelet volume* (MPV), merupakan indikator dari aktivitas trombosit. Trombosit yang berukuran lebih besar memiliki potensi protrombotik, aktivitas enzimatis dan metabolik yang lebih besar pula.<sup>1</sup> Iskemia plasenta akan menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan terbentuknya peroksida lemak yang akan membentuk radikal toksik dan merusak sel endotel. Iskemia plasenta juga diikuti dengan lepasnya sejumlah faktor vasoaktif (TNF- $\alpha$  dan IL) yang mengganggu fungsi endotel, fungsi platelet dan mengubah keseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi.<sup>2</sup> Vasospasme yang terjadi juga menginduksi agregasi platelet dan kerusakan endotel yang menambah kontribusi dalam mempertahankan disfungsi platelet dan memicu terpacunya platelet. Terjadinya trombositopenia yang merupakan tanda paling penting dari tingkat keparahan preeklampsia. Pada 50% kasus preeklampsia berhubungan dengan trombositopenia.

**Kata kunci:** trombosit, preeklamsie, wanita hamil

## Platelet Index in Preeclampsia Patients in RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung

### Abstract

Preeclampsia in pregnancy is a widespread abnormality of endothelial or vascular endothelial malfunction resulting in vasospasm after 20 weeks' gestation. Preeclampsia leads to decreased organ perfusion and endothelial activation leading to hypertension, edema, and proteinuria > 300 mg per 24 hours or 30 mg / dl (+1 on dipstick) with very fluctuating values at the time of urine removal.<sup>1</sup> Platelet size, when measured as the mean platelet volume (MPV), is an indicator of platelet activity. Larger platelets have greater protrombotic potential, enzymatic and metabolic activity.<sup>1</sup> Placental Ischemia will produce free radicals that cause the formation of fatty peroxides that will form toxic radicals and damage endothelial cells. Placental ischemia is also followed by the release of a number of vasoactive factors (TNF- $\alpha$  and IL) that interfere with endothelial function, platelet function and alter the balance between vasoconstriction and vasodilation.<sup>2</sup> The occurrence of vasospasm also induces platelet aggregation and endothelial damage that adds to the contribution in maintaining platelet dysfunction and triggers platelet wear. The occurrence of thrombocytopenia is the most important sign of the severity of preeclampsia. In 50% of cases preeclampsia is associated with thrombocytopenia.

**Keywords:** trombosit, preeklampsie, pregnant women

Korespondensi: dr. Nurul Utami, S.Ked alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 085269529979, e-mail n.utami90@gmail.com

### Pendahuluan

Preeklampsia pada kehamilan adalah kelainan malfungsi endotel pembuluh darah atau vaskular yang menyebar luas sehingga terjadi vasospasme setelah usia kehamilan 20 minggu. Preeklamsi mengakibatkan terjadinya penurunan perfusi organ dan pengaktifan endotel yang menimbulkan terjadinya hipertensi, edema, dan dijumpai proteinuria > 300 mg per 24 jam atau 30 mg/dl (+1 pada dipstik) dengan nilai sangat fluktuatif saat pengambilan urine sewaktu.<sup>1</sup>

Preeklampsia/ eklampsia dengan keadaan berat dapat dilihat dari keadaan klinik maupun hasil pemeriksaan

laboratorium. Pemeriksaan laboratorium tersebut dapat berupa pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, dan indeks trombosit.<sup>3</sup> Trombosit memiliki peran penting dalam trombogenesis dan aterogenesis. Ukuran trombosit, ketika diukur sebagai *mean platelet volume* (MPV), merupakan indikator dari aktivitas trombosit.<sup>4</sup> Trombosit yang berukuran lebih besar memiliki potensi protrombotik, aktivitas enzimatis dan metabolik yang lebih besar pula.<sup>2</sup>

Selain MPV, *platelet distribution width* (PDW) dan *platelet-large cell ratio* (P-LCR) juga merupakan penanda aktivasi trombosit. PDW menggambarkan variasi ukuran trombosit

dimana aktivasi trombosit akan menyebabkan perubahan morfologi dan pembentukan pseudopodia sehingga ukurannya bervariasi. Sedangkan P-LCR menggambarkan proporsi trombosit yang memiliki ukuran lebih dari 12 fL. Trombosit yang berukuran besar ini biasanya memiliki usia yang lebih muda dan memiliki granula intraseluler yang lebih banyak sehingga potensial trombogeniknya juga lebih besar.<sup>5,6</sup> Vasospasme yang terjadi pada eklampsia menginduksi agregasi platelet dan kerusakan endotel yang menambah kontribusi dalam mempertahankan disfungsi platelet dan memicu terpacunya platelet.

## Isi

### Preeklampsia

Preeklampsia adalah hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria.<sup>7</sup> Banyak teori yang telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan tetapi tidak ada satupun teori tersebut yang dianggap benar-benar mutlak. Beberapa faktor resiko ibu terjadinya preeklampsia :

#### 1. Paritas

Preeklampsia banyak terjadi pada kehamilan pertama. Risiko meningkat pada multigravida, primipara, lama perkawinan  $\geq 4$  tahun.<sup>8</sup>

#### 2. Usia

Wanita yang memiliki usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun lebih rentan terhadap terjadinya preeklampsia.<sup>2</sup>

#### 3. Riwayat hipertensi

Ibu yang mempunyai riwayat hipertensi sebelum hamil berisiko lebih besar mengalami preeklampsia.<sup>2</sup>

#### 4. Hiperplasentosis/kelainan trofoblast

Invasi trofoblas yang berlebihan dapat menurunkan perfusi uteroplasenta, selanjutnya dapat mengakibatkan vasospasme, yang merupakan dasar patofisiologi preeklampsia/eklampsia.<sup>2,7</sup>

#### 5. Genetik

Pada ibu yang mengalami preeklampsia 26% anak perempuannya akan mengalami preeklampsia pula.<sup>2</sup>

Gejala klinik preeklampsia dapat dibagi menjadi preeklampsia ringan dan preeklampsia berat :

#### 1. Preeklampsia ringan (PER)

Diagnosis preeklampsia ringan menurut Prawirohardjo 2008, ditegaskan berdasarkan ketentuan sebagai berikut :

- a. TD :  $\geq 140/90$  mmHg
- b. Proteinuria :  $\geq 300$  mg/24 jam atau pemeriksaan kualitatif 1 atau 2+
- c. Edema : edema generalisata (edema pada kaki, tangan, muka, dan perut)

#### 2. Preeklampsia berat (PEB)

Diagnosis preeklampsia berat menurut Prawirohardjo 2013, ditegaskan bila ditemukan salah satu atau lebih tanda/gejala berikut:

- a. TD  $\geq 160/110$  mmHg.
- b. Proteinuria  $\geq 5$  g per 24 jam, +3 atau +4 dalam pemeriksaan kualitatif.
- c. Oliguria yaitu produksi urin kurang dari 500 cc per 24 jam.
- d. Kenaikan kadar kreatinin plasma.
- e. Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen.
- f. Gangguan visus dan serebral, terjadi penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma dan pandangan kabur.
- g. Edema paru-paru dan sianosis.
- h. Hemolisis mikroangiopatik.
- i. Trombositopenia berat  $< 100.000$  sel/mm<sup>3</sup> atau penurunan cepat trombosit.
- j. Gangguan fungsi hepar.
- k. Pertumbuhan janin intra uterin yang terhambat.
- l. Sindrom HELLP.

Perubahan pada sistem dan organ pada preeklampsia menurut Prawirohardjo 2013 diantaranya adalah:

#### 1. Perubahan kardiovaskular

Penderita preeklampsia sering mengalami gangguan fungsi kardiovaskular yang parah, gangguan tersebut pada dasarnya berkaitan dengan pompa jantung akibat hipertensi.<sup>2</sup>

#### 2. Ginjal

Terjadi perubahan fungsi ginjal disebabkan karena menurunnya aliran darah ke ginjal akibat hipovolemia, kerusakan sel glomerulus mengakibatkan meningkatnya permeabilitas membran basalis sehingga terjadi kebocoran dan mengakibatkan proteinuria.

#### 3. Viskositas darah

Viskositas darah meningkat pada preeklampsia, hal ini mengakibatkan

meningkatnya resistensi perifer dan menurunnya aliran darah ke organ.

#### 4. Hematokrit

Hematokrit pada penderita preeklampsia meningkat karena hipovolemia yang menggambarkan beratnya preeklampsia.

#### 5. Edema

Edema terjadi karena kerusakan sel endotel kapilar. Edema yang patologi bila terjadi pada kaki tangan/seluruh tubuh disertai dengan kenaikan berat badan yang cepat.

### Trombosit

Trombosit tampak sebagai fragmen sel kecil berwarna biru keabuan dengan bentuk oval hingga bulat. Di dalam sitoplasmanya terlihat pula granul berwarna ungu kemerah-merahan.<sup>10</sup> Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbat mekanik dalam respon hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Sumbat ini berfungsi untuk menghentikan kebocoran darah yang terjadi melalui pembuluh darah yang mengalami cedera.<sup>11</sup>

Indeks trombosit terdiri dari 3 parameter yaitu MPV, PDW dan P-LCR. Indeks trombosit dapat diperiksa dengan alat *automated blood cells counter*. MPV merupakan salah satu penanda laboratorium mengenai fungsi trombosit yang paling sering digunakan.<sup>13</sup> MPV merupakan rerata ukuran trombosit pada darah dan analog dengan MCV pada eritrosit. Nilainya berkisar antara 7.5 fL hingga 10.5. PDW menggambarkan variasi ukuran trombosit dan nilai normalnya berkisar antara 9 hingga 14 fL sedangkan P-LCR menggambarkan proporsi trombosit yang memiliki ukuran lebih dari 12 fL dan memiliki nilai normal <30%.

Trombosit akan mengalami perubahan morfologi berupa perubahan bentuk menjadi sferis dan pembentukan pseudopodia saat teraktivasi. Trombosit yang membentuk pseudopodia ini akan berbeda-beda ukurannya sehingga dapat mempengaruhi PDW.<sup>5</sup> *Counter flow centrifugation* dapat digunakan untuk memisahkan trombosit berdasarkan perbedaan volumenya. Variasi volume ini berkorelasi dengan perbedaan kepadatan, isi *dense granule*, aktivitas enzim *lactate dehydrogenase* (LDH), agregasi trombosit terhadap ADP, serta ambilan dan pelepasan serotonin. Perbedaan-perbedaan ini mendukung penggunaan MPV untuk

mengukur kemampuan fungsional trombosit.<sup>14</sup>

### Hubungan Preeklampsia dengan Trombosit

Patofisiologi preeklampsia diawali dengan adanya kegagalan pada tahap kedua proliferasi trofoblas bisa karena faktor genetik, imunologi, dan maladaptif pada perubahan kardiovaskuler.<sup>2</sup> Kegagalan pada fase kedua ini berupa tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel trofoblas dan perubahan pada pembuluh darah tidak terjadi sehingga arteri spiralis tetap berdiameter kecil, mudah vasospasme, reaktif, dan bahkan meningkatkan reaktivitas vaskuler.<sup>15</sup> Hasilnya berupa gangguan aliran darah di daerah intervili yang dapat menimbulkan hipoksia dan iskemia plasenta.<sup>2</sup>

Iskemia plasenta akan menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan terbentuknya peroksida lemak yang akan membentuk radikal toksik dan merusak sel endotel.<sup>16</sup> Iskemia plasenta juga diikuti dengan lepasnya sejumlah faktor vasoaktif (TNF- $\alpha$  dan IL) yang mengganggu fungsi endotel, fungsi platelet dan mengubah keseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi.<sup>2</sup> Perubahan-perubahan yang terjadi antara lain<sup>13</sup> :

1. Meningkatnya rasio tromboksan/prostasiklin dengan meningkatnya pelepasan tromboksan A2 oleh platelet dan plasenta dan menurunnya pelepasan prostasiklin plasenta (Pgl2) dan prostaglandin (PGE2).
2. Meningkatnya pelepasan endotelin-1 yang merupakan vasokonstriktor utama.
3. Penurunan sintesis nitrit oksida yang merupakan vasodilatasi, akibatnya adalah terjadi disfungsi endotel dengan vasokonstriksi menyeluruh dan menimbulkan perubahan profil hematologi.<sup>13</sup>

Vasospasme yang berkelanjutan akan menyebabkan integritas endotel pembuluh darah rusak, sehingga menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat dan plasma darah akan bergeser ke ruang interstisial. Akibatnya volume plasma akan menurun dan terjadi hemokonsentrasi yang dapat dinilai dari peningkatan kadar hematokrit. Hemokonsentrasi yang terus meningkat akan menyebabkan perfusi jaringan semakin

berkurang pada seluruh organ, yang kemudian akan memperburuk preeklampsia itu sendiri. Vasospasme yang terjadi juga menginduksi agregasi platelet dan kerusakan endotel yang menambah kontribusi dalam mempertahankan disfungsi platelet dan memicu terpacunya platelet. Terjadinya trombotopenia yang merupakan tanda paling penting dari tingkat keparahan preeklampsia. Pada 50% kasus preeklampsia berhubungan dengan trombotopenia. Anemia juga bisa terjadi pada penderita preeklampsia. Anemia yang berhubungan erat dengan preeklampsia secara nyata paling sering berhubungan dengan sindrom HELLP yang dapat terjadi karena mikroangiopati hemolisis intravaskular.<sup>14</sup>

### Ringkasan

Preeklampsia pada kehamilan adalah kelainan malfungsi endotel pembuluh darah atau vaskular yang menyebar luas sehingga terjadi vasospasme setelah usia kehamilan 20 minggu.<sup>2</sup>

Vasospasme yang terjadi menginduksi agregasi platelet dan kerusakan endotel yang menambah kontribusi dalam mempertahankan disfungsi platelet dan memicu terpacunya platelet. Terjadinya trombotopenia yang merupakan tanda paling penting dari tingkat keparahan preeklampsia. Pada 50% kasus preeklampsia berhubungan dengan trombotopenia. Anemia juga bisa terjadi pada penderita preeklampsia. Anemia yang berhubungan erat dengan preeklampsia secara nyata paling sering berhubungan dengan sindrom HELLP yang dapat terjadi karena mikroangiopati hemolisis intravascular.<sup>14</sup>

Pada beberapa penelitian didapatkan nilai MPV yang lebih tinggi pada kelompok pasien eklampsia dibandingkan preeklampsia. Penelitian tersebut juga mendapatkan bahwa nilai MPV meningkat seiring dengan meningkatnya PDW dan P-LCR. Ini menunjukkan bahwa terjadi kerusakan pada trombosit sehingga fungsi trombosit memburuk pada preeklampsia/eklampsia.

### Daftar Pustaka

1. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, dkk. Mean Platelet Volume as a Predictor of

- Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(1):148–56.
2. Cunningham G. 2013 Hipertensi dalam kehamilan dalam : *Obstetri Williams Edisi 23 Vol 1*. Jakarta : EGC. hlm 740-94.
3. Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Zenk K. *Infectious diseases. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs 4th ed* New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2004:434-68.
4. Rhode, V., Sindhur, J., Kanbur, D., dkk. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2012; 3:272-5.
5. Gawlita M, Wasilewski J, Osadnik T, Reguła R, Bujak K, Gonera M. 2016. Mean Platelet Volume and Platelet-Large Cell Ratio as Prognostic Factors for Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *Folia Cardiologica*. 2016. 10(6): 418–22.
6. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet Distribution Width: a Simple, Practical and Specific Marker of Activation of Coagulation. 2010; 14(103): 28–32.
7. Prawirohardjo S. Hipertensi dalam kehamilan dalam : *Ilmu Kebidanan Edisi Keempat*. Jakarta : PT Bina Pustaka. hlm 530-61. Profil Kesehatan Provinsi Lampung, 2012
8. Rochjati P. Skrining Antenatal Pada Ibu Hamil. Pusat Safe Mother Hood-Lab/SMF Obgyn RSUD Dr. Sutomo. Surabaya : Fakultas Kedokteran UNAIR, 2003.
9. Smyth SS, Whiteheart S, Italiano JEJ, Bray P, Collier BS. Platelet Morphology, Biochemistry, and Function. Dalam: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al, penyunting. *Williams Hematology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Medical, 2015.

10. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology. Edisi ke-14. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc. 2014.
11. Elsayed AM, Mohamed GA. Mean Platelet Volume and Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio as a Risk Stratification Tool in The Assessment of Severity of Acute Ischemic Stroke. Alexandria Journal of Medicine. Alexandria University Faculty of Medicine. 2017; 53(2): 67–70.
12. Shah PA, Mir RA, Kamili MMA, Bardi GH, Masoodi ZA. Role of Mean Platelet Volume in Ischemic Stroke. JKScience. 2013; 15(35):136-9.
13. Onisai M, Vladareanu A, Bumbea H, Ciorascu M, Pop C, Andrei C, dkk. A study of hematological picture and of platelet function in preeclampsia. Maedica : A Journal of Clinical Medicine. Romania : Emergency University Hospital. 2009; 4(4):327-37.
14. Onisai M, Vladareanu A, Bumbea H, Ciorascu M, Pop C, Andrei C, dkk. A study of hematological picture and of platelet function in preeclampsia. Maedica : A Journal of Clinical Medicine. Romania : Emergency University Hospital; 2009; 4(4):327-37.