

## TROMBOSITOSIS ESENSIAL

**Mariska Dela Pebrianti**

Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Indonesia.

Email: [mariskadela16@gmail.com](mailto:mariskadela16@gmail.com)

### Abstrak

Trombositosis esensial adalah kelainan klonal sel induk hematopoietik multipotensial pada jalur megakariosit dan trombosit. Pada tahun 1920 Guglielmo dan Epstein dan pada tahun 1934 Goedel pertama kali melaporkan temuan trombositosis esensial yang dianggap sebagai bagian dari penyakit mieloproliferatif yang lain. Pada tahun 1960 trombositosis esensial ditentukan sebagai suatu penyakit mieloproliferatif yang berbeda. Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas terkait definisi, etiologi, patofisiologi, gambaran klinis, diagnosis, komplikasi, dan tatalaksana trombositosis esensial. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui definisi, etiologi, patofisiologi, gambaran klinis, diagnosis, komplikasi, dan tatalaksana trombositosis esensial. Penelitian ini menggunakan berbagai jenis sumber artikel. Pencarian artikel dilakukan di portal online publikasi jurnal seperti *National Center for Biotechnology Information* / NCBI ([ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov)) dan *Google Scholar* ([scholar.google.com](http://scholar.google.com)). Adapun kata kunci yang digunakan adalah “Trombositosis Esensial”, “Trombosis”, “*Essential Trombositosis*” dan “*Thrombosis*”. Kesimpulan yang bisa ditarik yaitu trombositosis esensial merupakan kelainan mieloproliferatif yang disebabkan kelainan klonal sel induk hematopoietik multipotent akibat mutasi gen JAK2, CALR, dan MP. Pengobatan pada penyakit ini dengan pemberian obat-obat seperti aspirin dengan dosis rendah dan obat sitoreduksi pada pasien risiko tinggi

**Kata kunci:** Trombositosis Esensial; Thrombosis; Tatalaksana Trombositosis,

### Abstract

*Essential thrombocytosis is a clonal disorder of multipotential hematopoietic stem cells in the megakaryocyte and platelet pathway. In 1920 Guglielmo and Epstein and in 1934 Goedel first reported findings of essential thrombocytosis which was considered to be part of other myeloproliferative diseases. In 1960 essential thrombocytosis was defined as a distinct myeloproliferative disease. This literature review will discuss the definition, etiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, complications, and management of essential thrombocytosis. The purpose of this study was to determine the definition, etiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, complications, and management of essential thrombocytosis. This study uses various types of article sources. Article searches were conducted on*

*online portals of journal publications such as the National Center for Biotechnology Information / NCBI (ncbi.nlm.nih.gov) and Google Scholar (scholar.google.com). The keywords used are "Essential Thrombocytosis", "Thrombosis", "Essential Thrombocytosis" and "Thrombosis". The conclusion that can be drawn is that essential thrombocytosis is a myeloproliferative disorder caused by clonal abnormalities of multipotent hematopoietic stem cells due to mutations in the JAK2, CALR, and MP genes. Treatment of this disease by administering drugs such as low-dose aspirin and cytoreduction drugs in high-risk patients*

**Keywords:** *Essential thrombocytosis; thrombosis; management of thrombocytosis*

Diterima: 21-12-2021

Direvisi: 11-01-2022

Diterbitkan: 20-01-2022

## **Pendahuluan**

Trombosit adalah fragmen nuklear yang berasal dari megakariosit sumsum tulang, memiliki diameter 3 sampai 4  $\mu\text{m}$ , dengan kemampuan sintesis terbatas. Jumlah trombosit normal rata-rata adalah antara 250.000 dan 260.000 sel /  $\text{mm}^3$ , meskipun ada beberapa nilai normal yang diterima di sebagian besar laboratorium yaitu mulai dari 150.000 hingga 400.000 /  $\text{mm}^3$ . Trombositosis merupakan keadaan pada trombosit yang tidak normal atau dalam jumlah berlebih. Trombositosis terdiri dari trombositosis esensial dan trombositosis reaktif (Clark & Kruse, 1990).

Trombositosis esensial juga dikenal sebagai Trombositemia Esensial (TE) dan trombositosis primer. Menurut WHO, trombositosis esensial terjadi ketika jumlah trombosit lebih dari 4.500.000 dan terjadinya mutasi gen pada Janus Kinase 2 (JAK2), Calreticulin (CALR) atau mutasi virus leukemia mieloproliferatif (MPL). Trombositosis esensial diperkirakan terjadi pada semua usia, pada 30 orang dari 100.000 populasi kejadian trombositosis esensial ditemukan pada usia dengan rata-rata usia 65-70 tahun (Bintoro, 2019).

Angka kejadian pada anak tidak diketahui secara pasti, diperkirakan sekitar 3-13% ditemukan pada anak yang dirawat di Rumah Sakit dan sekitar 1.5% ditemukan pada anak yang berobat jalan. Berdasarkan klasifikasi Damesheck tahun 1951 trombositosis esensial adalah salah satu jenis dari neoplasma mieloproliferatif. Trombositosis esensial ditandai dengan adanya hiperplasia megakariositik di sumsum tulang (Damilola Ashorobi; Pouyan Gohari, 2019).

## **Metode Penelitian**

Tinjauan pustaka ini menggunakan berbagai jenis sumber yaitu artikel di dalam jurnal ilmiah dan pedoman pemerintah maupun instansi terkait Penelitian ini menggunakan berbagai jenis sumber artikel. Pencarian artikel dilakukan di portal online publikasi jurnal seperti *National Center for Biotechnology Information / NCBI (ncbi.nlm.nih.gov)* dan *Google Scholar (scholar.google.com)*. Adapun kata kunci yang

digunakan adalah “Trombositosis Esensial”, “Trombosis”, “*Essential Trombositosis*” dan “*Thrombosis*” (Poole et al., 2014).

## Hasil dan Pembahasan

### A. Definisi

Trombositosis esensial adalah suatu gangguan sel progenitor hematopoiesis multipoten termasuk kelainan mieloproliferatif dengan ekspresi fenotipe dominan pada jalur megakariosit dan trombosit sehingga produksinya berlebih (Sri Wardani et al., 2018).

### B. Epidemiologi dan Etiologi

Angka kemungkinan seseorang mengalami trombositosis esensial yaitu 1 hingga 2 orang per 100.000 setiap tahunnya. Kejadian trombositosis esensial juga dapat meningkat seiring bertambahnya usia. Penggolongan pasien dengan faktor resiko tinggi pada usia diatas 60 tahun dan pasien dengan faktor resiko rendah dengan usia kurang dari 60 tahun. Perkiraan rentang kejadian berdasarkan usia dan jenis kelamin dari 0,6 hingga 2,5 kasus per 100.000 orang per tahun. Hampir semua pasien trombositosis esensial berusia lebih dari 50 tahun, walaupun demikian pernah dilaporkan kasus pada anak berusia 2 tahun. Prevalensi penyakit ini lebih tinggi pada wanita daripada laki-laki. Penelitian yang dilakukan oleh Cortelazzo S dkk pada 100 orang pasien trombositosis esensial memperlihatkan rerata usia pasien adalah 50 tahun (interval 17-82) tahun) dengan perbandingan pria dan perempuan 39% : 61% (Weston & Harris, 2003). Penyebab utama trombositemia esensial adalah karena adanya peningkatan produksi sel hematopoietik akibat mutasi gen JAK2, CALR atau MPL (Yokus & Gedik, 2018).

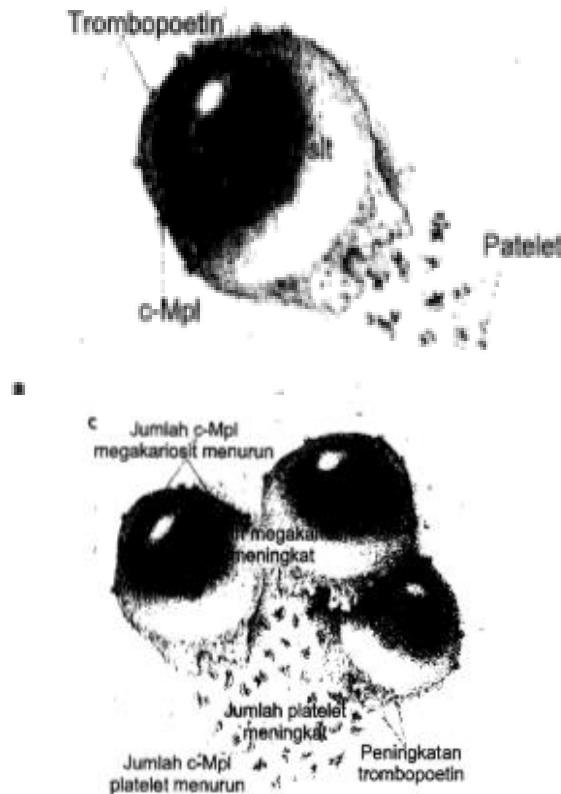
### C. Patofisiologi

Trombopoetin merupakan hormon yang berperan dalam pengaturan diferensiasi dan proliferasi megakariosit. Trombopoetin mempengaruhi pertumbuhan megakariosit mulai dari sel induk sampai produksi trombosit. Walaupun demikian beberapa sitokin-sitokin lain (interleukin 1, interleukin 6, interleukin 11) juga berperan dalam proses ini, yang kemungkinan berkerja sinergi dengan trombopoetin., Trombosit mempunyai reseptor terhadap trombopoetin (c-MPL) dan memobilisasi trombopoetin dari plasma. Pada keadaan normal, pengaturan produksi trombosit dari megakariosit disussum tulang melibatkan pengikatan trombopoetin bebas di plasma dengan megakariosit. Hal inilah yang merangsang aktifnya megakariositopoetik untuk memproduksi trombosit (Doni, 2019).

Pada trombositosis klonal, terdapat gangguan pengikatan trombopoetin terhadap trombosit dan megakariosit abnormal sehingga terdapat peningkatan kadar trombopoetin bebas di plasma. Hal ini dibuktikan dengan menurunnya ekspresi reseptor trombopoetin (c-MPL) pada penderita trombositosis esensial. Berkurangnya reseptor trombopoetin diduga diakibatkan oleh terjadi mutasi regio V617F tirosin pseudokinase dari gen JAK2. Walaupun reseptor trombopoetin berkurang (c-MPL) berkurang, tetapi megakariosit menjadi hipersensitif terhadap aksi trombopoetin yang akhirnya menyebabkan peningkatan

megakariositopoetik dan produksi trombosit. Hal ini menyebabkan timbulnya pertumbuhan seluler kompartemen hematopoetik yang tidak terkontrol. Mutasi CALR terjadi karena penyisipan atau penghapusan yang menyebabkan pergeseran dalam kerangka pembacaan asam amino yang mengarah pada pembentukan terminal C novel. CALR biasanya terlibat dalam proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Gen MPL, di sisi lain, dilaporkan bermutasi melalui mutasi titik dan sekitar 3 hingga 15% pasien trombositosis esensial dipengaruhi oleh mutasi ini (Ashorobi & Gohari, 2020).

Trombosis merupakan manifestasi klinik dari trombositosis esensial. Pada penderita trombositosis esensial, trombosis dapat terjadi akibat interaksi endotel dan trombosit serta peningkatan platelet factor (pf 4)/beta tromboglobulin yang menyokong aktivitas berlebihan pada trombosit (Doni, 2019).



Regulasi normal (kiri) dan abnormal (kanan) pada produksi trombosit.

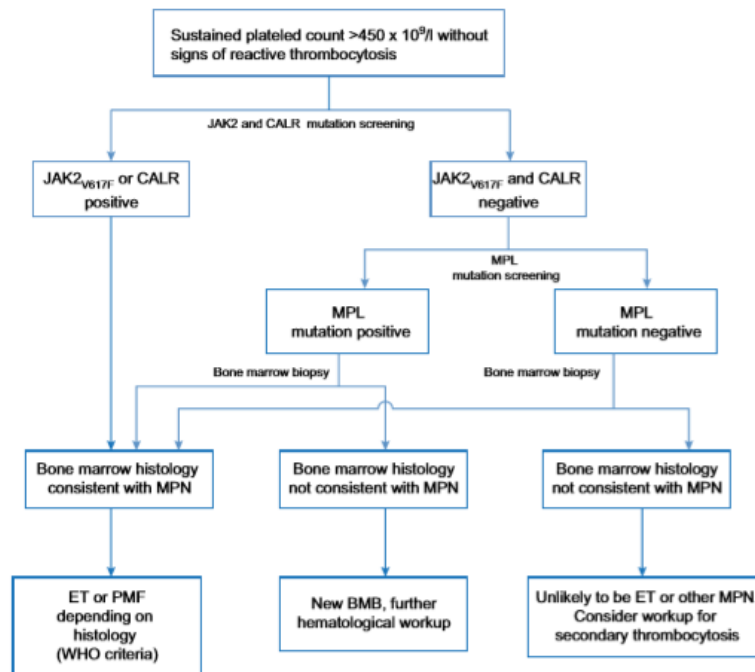
#### D. Gambaran Klinis

Beberapa pasien memiliki gambaran klinis yang tidak terlihat. Lesi oklusi vaskular merupakan gambaran klinis utama pada trombosis esensial yang gejalanya berupa iskemia transien pada retina dan susunan saraf pusat, angina pectoris, infark miokard akut hingga stroke. Ditemukan juga eritromelalgia, dengan keluhan *acroparhesis* atau sensasi gatal pada kaki yang biasanya diikuti dengan rasa nyeri/terbakar serta kemerahan.

Trombosis mikrosirkulasi berupa lesi pada arteri dan arteriol menghasilkan gejala berupa iskemia yang transient dengan manifestasi berupa gangguan visus, *claudicatio intermitten* dan infark pada jari. Karena oklusi terjadi pada mikrovaskular menyebabkan denyut nadi sering masih teraba pada palpasi. Adanya gangren pada jari kaki dengan pulsasi arteri perifer yang baik juga menjadi tanda trombosis esensial. Selain itu, juga didapatkan splenomegali pada 70% dan hipertensi sebanyak 30% pada pasien trombositosis esensial.

**E. Diagnosis**

Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis trombositosis esensial yaitu dilakukan hitung darah lengkap, biopsi sumsum tulang dan tes genetik untuk mengevaluasi mutasi gen. Pada penghitungan darah lengkap didapatkan jumlah trombosit lebih dari  $450.000 / \text{mm}^3$ . Biopsi sumsum tulang menunjukkan adanya peningkatan proliferasi sel megakariosit matur. Tes genetik dilakukan untuk mengenali mutasi genetik mana yang dimiliki pasien apakah mutasi JAK2, CALR atau MPL karena masing-masing mutasi ini menentukan fitur klinis, komplikasi, dan kelangsungan hidup neoplasma mieloproliferatif. Setelah didiagnosis, langkah paling penting adalah mengelompokkan pasien dengan risiko. Pasien dapat dikategorikan dalam risiko rendah, menengah atau tinggi. Risiko rendah yaitu usia < 40 tahun dan tidak ada riwayat thrombosis. Risiko intermediate yaitu usia 40-60 tahun dan tidak ada riwayat thrombosis. Risiko tinggi yaitu usia > 60 tahun dengan riwayat trombosis atau hemoragis atau jumlah trombosit >  $1.500.00/\text{mm}^3$ .



Bagan diagnosis Tromositosis Esensial.

## F. Komplikasi

Timbulnya trombosis pada pasien trombositosis dapat menimbulkan komplikasi yang serius. Trombosis ini bisa terjadi pada pembuluh darah otak, koroner, dan hati. Ketika terjadi di pembuluh darah otak, hal itu menyebabkan serangan iskemik transien atau stroke, di arteri koroner dapat menyebabkan sindrom koroner akut, dan ketika itu terjadi di pembuluh darah hati dapat menyebabkan sindrom Budd-Chiari.

## G. Tatalaksana

Tujuan pengobatan trombositosis esensial adalah untuk mencegah komplikasi vaskular seperti kejadian trombosis dan hemoragik (Ashorobi & Gohari, 2020).

- Aspirin

Aspirin biasanya diberikan kepada pasien dengan faktor resiko rendah, tetapi pasien yang berusia kurang dari 12 tahun tidak boleh diobati dengan aspirin untuk menghindari sindrom Reye. Usia yang lebih muda menunjukkan risiko yang rendah, dan hanya perlu dilakukan pemantauan secara ketat. Pada penderita von willbrand syndrome atau von willbrand abnormal tidak boleh diberikan aspirin. Dosis yang dianjurkan untuk aspirin adalah dosis rendah yaitu 40-100 mg/hari.

- Terapi sitorduktif

Terapi sitorduktif yang pertama dilakukan yaitu pemberian *hydroxeura* yang berfungsi untuk menurunkan kadar platelet dan leukosit, serta mengurangi resiko timbulnya trombosis. *Hydroxeura* menjadi pilihan terapi pertama karena efektifitas serta jarang menimbulkan efek samping. Dosis yang digunakan adalah 15 mg/kgbb. Efek samping biasanya jarang dan ringan seperti mual, muntah, diare, dan perubahan kulit (ruam, ulserasi pada kaki dan alopecia).

Apabila resisten terhadap *hydroxeura* diberikan *anagrelide* untuk menghambat diferensiasi megakariosit dan agregasi platelet. Dosis dimulai dengan 2 mg/hari (terbagi dalam 2-4 dosis) dan dapat ditingkatkan 0,5 mg/hari setiap 7 hari sampai tercapai target jumlah trombosit dengan dosis maksimal 10 mg/hari. Efek samping yang paling serius adalah efek kardiak, termasuk palpitasi (27%), takikardi atau aritmia lain (<10%) dan gagal jantung kongestif (2%). Efek vasodilatasi *anagrelide* menimbulkan sakit kepala (1/3 penderita), retensi cairan dan edema (24%).

Dapat juga diberikan *phosphorous*, *pipobroman*, *interferon*, dan *busulfan*. Fosfor radioaktif (P32) efektif dalam mengontrol jumlah darah dengan beberapa efek samping akut dan tidak ada komplikasi hematologis. Dosis biasanya adalah 150-300 MBq. Dosis ini dapat diulang setelah 3 bulan, ketika jumlah eritrosit atau trombosit normal.

*Pipobroman* adalah turunan bromida piperazine yang bertindak sebagai kompetitor metabolisme basa pirimidin dan merupakan obat alkilating. Telah

digunakan dalam pengobatan ET selama lebih dari 30 tahun. Pada penelitian di Prancis, pasien yang diobati dengan pipobroman tingkat transformasi untuk AML adalah 14,6 %, 34 % dan 49,4 %. Data ini menunjukkan bahwa pipobroman harus digunakan dengan hati-hati

Pemberian interferon alfa (IFN alfa) menjadi pilihan pertama bagi perempuan yang berkeinginan/sedang hamil karena tidak memiliki efek teratogenik dan tidak melalui plasenta. Studi baru menunjukkan bahwa IFN alfa dapat menurunkan trombosit sampai  $<600.000/\text{mm}^3$  dalam 3 bulan dengan dosis 3 juta IU/hari. Efek sampingnya adalah demam, flu, kelelahan, myalgia, depresi, hepatitis, dan penumositis.

Busulfan merupakan obat alkilating, pada sejumlah kasus berhasil mengendalikan jumlah trombosit. Manifestasi oklusi vaskuler bisa diatasi namun gejala perdarahan tidak. Efek samping yang ditimbulkan adalah toksisitas pada paru (displasia bronkopulmonalis pulmonar fibrosis). Dosis obat berkisar antara 500-5700mg, dengan rata-rata dosis 3000 mg (Gugliotta et al., 2014).

#### **H. Prognosis**

Dibandingkan dengan Polycythemia Vera (PV), harapan hidup pasien dengan trombositosis esensial lebih tinggi. Pada pasien dengan mutasi CALR trombositosis esensial memiliki prognosis yang lebih baik. Kelangsungan hidup rata-rata cukup panjang (>15 tahun) tetapi lebih rendah apabila trombositosis esensial telah menjadi mielofibrosis atau leukemia akut yang terjadi pada sebagian kecil pasien. Trombositosis esensial tidak dapat disembuhkan. Namun, yang perlu disadari adalah pentingnya mencegah komplikasi dari penyakit tersebut. Oleh sebab itu, pasien harus mematuhi obat yang direkomendasikan dan juga rutin memantau kesehatan apabila terjadi peningkatan nilai trombosit (Harrison et al., 2010).

#### **Kesimpulan**

Trombositosis esensial merupakan salah satu kelainan mieloproliferatif yang disebabkan kelainan klonal sel induk hematopoietik multipoten pada jalur megakariosit dan trombosit. Penyebabnya diperkirakan akibat adanya mutasi gen JAK2, CALR, dan MPL. Dalam menegakkan diagnosis dilakukan melalui uji darah lengkap, biopsi sumsum tulang, dan pemeriksaan genetik. Pengelolaan trombositosis esensial berdasarkan stratifikasi risiko thrombosis yaitu pemberian obat-obat seperti aspirin dengan dosis rendah dan obat sitoreduksi (*hydroxurea*, busulfan, IFN, anagrelide, dll) dapat diberikan pada penderita dengan risiko tinggi.



## BIBLIOGRAFI.

- Ashorobi, D., & Gohari, P. (2020). Essential Thrombocytosis. *StatPearls [Internet]*. [Google Scholar](#)
- Bintoro, S. U. Y. (2019). *Chronic Myeloid Leukimia Perkembangan Baru Dalam Tata Laksana dan Implikasi Terhadap Ketahanan Hidup*. Airlangga University Press. [Google Scholar](#)
- Clark, V. L., & Kruse, J. A. (1990). Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. *Jama*, 264(21), 2808–2809. [Google Scholar](#)
- Damilola Ashorobi; Pouyan Gohari. (2019). *Essential Thrombocytosis (Essential Thrombocythemia, ET) NCBI Bookshelf*. [Google Scholar](#)
- Doni, S. (2019). *Korelasi Antara Ekspresi Erythropoietin Receptor Dengan Absolute Reticulocyte Count Pada Pasien Kanker Yang Mengalami Anemia Akibat Kemoterapi*. Universitas Andalas. [Google Scholar](#)
- Gugliotta, L., Besses, C., Griesshammer, M., Harrison, C., Kiladjian, J.-J., Coll, R., Smith, J., Abhyankar, B., & Birgegård, G. (2014). Combination therapy of hydroxycarbamide with anagrelide in patients with essential thrombocythemia in the evaluation of Xagrid® efficacy and long-term safety study. *Haematologica*, 99(4), 679. [Google Scholar](#)
- Harrison, C. N., Bareford, D., Butt, N., Campbell, P., Conneally, E., Drummond, M., Erber, W., Everington, T., Green, A. R., & Hall, G. W. (2010). Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British Journal of Haematology*, 149(3), 352–375. [Google Scholar](#)
- Poole, D., Chieragato, A., Langer, M., Viaggi, B., Cingolani, E., Malacarne, P., Mengoli, F., Nardi, G., Nascimben, E., & Riccioni, L. (2014). Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. *PloS One*, 9(11), e113676. [Google Scholar](#)
- Sri Wardani, N. W., IK, E. P. W. P., & NM, R. A. R. (2018). *Diagnosis and Management of Essential Thrombocythemia in Sanjiwani Hospital Gianyar, Bali: A Case Report*. [Google Scholar](#)
- Weston, A., & Harris, C. C. (2003). Assessment of Causation by the Bradford-Hill Criteria. In *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*. BC Decker. [Google Scholar](#)
- Yokus, O., & Gedik, H. (2018). Jak-2 mutation frequency in patients with thrombocytosis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 9(2), 189. [Google Scholar](#).



**First publication right:**  
Jurnal Syntax Fusion: Jurnal Nasional Indonesia

**This article is licensed under:**

