

TESIS

**FAKTOR RISIKO REFRAKTORI TROMBOSIT
SETELAH TRANSFUSI KONSENTRAT TROMBOSIT
PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA AKUT**



**Mellisa Kristanti Hosea
NIM 011818116309**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**FAKTOR RISIKO REFRAKTORI TROMBOSIT
SETELAH TRANSFUSI KONSENTRAT TROMBOSIT
PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA AKUT**

**Mellisa Kristanti Hosea
NIM 011818116309**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**FAKTOR RISIKO REFRAKTORI TROMBOSIT
SETELAH TRANSFUSI KONSENTRAT TROMBOSIT
PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA AKUT**

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Mellisa Kristanti Hosea
NIM 011818116309**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

FAKTOR RISIKO REFRAKTORI TROMBOSIT
SETELAH TRANSFUSI KONSENTRASI TROMBOSIT
PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA AKUT

Oleh:

Pembimbing Utama



Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA (K)

NIP. 19730124 199903 2 002

Pembimbing Kedua

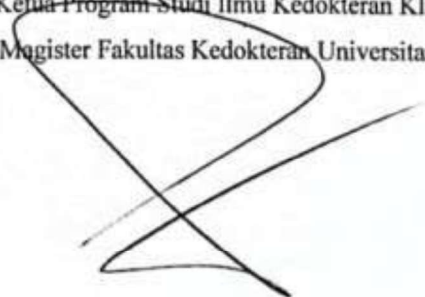


Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA (K)

NIP. 19561221 198502 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA (K)

NIP. 19650227 199003 1 01

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal Juli 2022

Panitia Penguji :

Ketua : Dr. Risa Etika, dr., Sp.A (K)

Anggota : Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A (K)

Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A (K)

Dr. I Ketut Alit Utamayasa, dr., Sp.A(K)

Dr. Ketut Ariawati, dr., Sp.A(K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Penguji Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mellisa Kristanti Hosea, dr.
NIM : 011818116309
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul Tesis : Faktor Risiko Refraktori Trombosit Setelah Transfusi
Konsentrat Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 1 Juli 2022



Mellisa Kristanti Hosea, dr.
NIM 011818116309

KATA PENGANTAR

Anak dengan leukemia akut sering kali terjadi perdarahan yang terkait dengan trombositopenia. Jumlah trombosit seringkali tidak meningkat meskipun transfusi trombosit telah diberikan, yang dikenal sebagai refraktori trombosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko terjadinya refraktori trombosit pada anak dengan leukemia, dan diharapkan dapat mengurangi biaya, mortalitas dan morbiditas akibat transfusi konsentrat trombosit yang tidak perlu. Penelitian ini menyimpulkan bahwa splenomegali merupakan faktor risiko refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut. Evaluasi mengenai refraktori trombosit dapat diteliti secara menyeluruh dengan menambahkan variabel faktor risiko yang lebih banyak. Perlu penelitian yang melibatkan subjek penelitian dengan cakupan yang lebih luas sehingga pada saat pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan fraksi imatur trombosit dapat menggunakan sampel darah yang belum menjalani proses transfusi konsentrat trombosit sebelumnya.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi mengenai faktor risiko refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut, namun masih banyak keterbatasan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah memberikan karunia dan berkatNya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Faktor Risiko Refraktori Trombosit Setelah Transfusi Konsentrat Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut” sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada pembimbing saya, **Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A (K)** dan **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A (K)** yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran, perhatian, kesungguhan, dan ketelitian sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak/RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.

4. **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Ilmu Kesehatan Anak.
5. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing penulis dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
7. **Taufiq Hidayat, dr., SpA(K)**, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP) SpA(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo periode sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud, serta atas saran dan kritik untuk perbaikan.
9. **Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA (K)**; **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA (K)**; **Dr. Risa Etika, dr., SpA(K)**; **Dr. I Ketut Alit Utamayasa, dr., Sp.A (K)**; **Dr. Ketut Ariawati, dr., Sp.A (K)**, selaku tim

penguji, atas masukan, saran, dan kritik yang sangat berharga sejak awal pembuatan usulan penelitian, hingga penyelesaian tesis ini.

10. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh pendidikan keahlian.
11. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bagian Ilmu Kesehatan Anak.
12. **Seluruh rekan sejawat PPDS** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, terutama rekan PPDS seangkatan saya: **Rizaldo Bagoes Dinatha, dr., Hartantyo Kusuma, dr., Muhammad Riski Darmawan Mustakim, dr., Yunita Puspitasari, dr., Fina Yusriy Yana dr., Sari Yunita Sukmawati Noer dr., Pinansia Finska Poetri dr., Susanti Rahmayani, dr., RR. Ade Ratna Ayu Vitariana, dr.**, yang telah berjuang bersama-sama dalam suka dan duka dalam menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan, dan semangat kebersamaan, yang membuat kita semua kuat dan mampu menjalani pendidikan spesialis anak.
13. **Seluruh Tenaga Kesehatan dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, dan Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo yang telah bersedia terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan bagi keilmuan kedokteran dan yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
14. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, atas segala bantuan kepada para PPDS demi kelancaran pendidikan selama ini.
15. Kedua orang tua saya tercinta, Ibu **Mince Wijaya, SE** dan Bapak **Welly Hosea, dr., SpOG**, atas kasih sayang, pengertian, pengorbanan, dukungan, dan doa yang tiada putusnya dalam setiap langkah penulis dalam

menyelesaikan pendidikan magister dan spesialis anak. Kedua adik saya, **Marissa Kristiani Hosea, SE., BBA., MSc.** dan **Felicia Emiliana Hosea, dr.**, beserta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa suportif, memberikan dukungan, dan doa sehingga saya dapat berkembang dan menyelesaikan pendidikan ini.

16. **Seluruh subjek penelitian beserta orang tua dan keluarga** yang bersedia terlibat dan telah memberikan sumbangsih besar bagi terlaksananya penelitian ini dan bagi ilmu kedokteran. Semoga penelitian ini ini bermanfaat bagi adik-adik dan keluarga.
17. **Serta semua pihak** yang telah membantu saya sampai lulus pendidikan dokter spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan-rekan sekalian. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran, dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan rahmat, berkat, dan karunia-Nya kepada kita semua.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mellisa Kristanti Hosea, dr.
NIM : 011818116309
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty- Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Faktor Risiko Refraktori Trombosit Setelah Transfusi Konsentrat
Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut.**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan Tesis saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 1 Juli 2022

Yang menyatakan,

Mellisa Kristanti Hosea, dr.

RINGKASAN

Anak dengan leukemia akut seringkali membutuhkan transfusi trombosit, namun jumlah trombosit seringkali tidak mencapai respon yang memuaskan yang dikenal dengan refraktori trombosit. Kegagalan peningkatan jumlah trombosit setelah transfusi trombosit ini terjadi pada 25-70% pasien terutama pada transfusi berulang. Refraktori trombosit dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas, perdarahan, lama rawat inap dan biaya yang lebih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko terjadinya refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut.

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan prospektif. Subjek penelitian yaitu anak dengan leukemia akut yang dirawat di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Hematologi Onkologi Anak, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo yang memenuhi kriteria inklusi serta tidak termasuk kriteria eksklusi. Data penelitian dikumpulkan menggunakan lembar pengumpul data (LPD) antara lain jenis kelamin, usia, sepsis, demam, splenomegali, penggunaan antibiotik, kemoterapi, perdarahan berat, riwayat transfusi trombosit, jenis kelamin, hasil pemeriksaan IPF, hasil pemeriksaan darah lengkap sebelum dan sesudah transfusi konsentrat trombosit. Pengambilan data dilakukan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya selama bulan April - Juni tahun 2022. Data dianalisis dengan analisis bivariabel dengan menggunakan uji *Chi square test*; *odds Ratio*, nilai interval kepercayaan 95 %. Kemudian dilakukan analisis multivariabel untuk melihat faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut menggunakan metode *Backward Wald* dan nilai kemaknaan signifikan ditetapkan $p < 0,05$.

Hasil penelitian ini mengevaluasi 30 pasien anak dengan leukemia akut yang dirawat di IRNA Hemato Onkologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan 30 episode transfusi konsentrat trombosit. Didapatkan hasil 19 subjek (63,3%) dengan refraktori trombosit dan 11 subjek (36,7%) yang tidak refraktori trombosit. Usia subjek penelitian rata-rata 7 tahun dengan rentang usia 1 bulan hingga 1 tahun sebanyak 3,3 %, usia 1 tahun hingga 10 tahun sebanyak 73,4%, serta usia 10 tahun-18 tahun sebanyak 23,3%. Faktor yang memiliki perbedaan yang signifikan adalah demam, splenomegali dan penggunaan antibiotik dengan nilai p berurutan sebesar 0,007; 0,004 dan 0,049. Tidak ada perbedaan antara jenis kelamin, sepsis, perdarahan berat, kemoterapi, riwayat transfusi konsentrat trombosit dan fraksi trombosit imatur dengan kejadian refraktori trombosit ($p > 0,05$). Splenomegali memiliki kemungkinan untuk mengalami refraktori trombosit 5,333 kali lebih besar setelah transfusi trombosit dibandingkan dengan yang tidak splenomegali pada anak dengan leukemia akut, ($p = 0,008$), OR 5,333; 95% CI 1,554 – 18.304).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa splenomegali merupakan faktor risiko refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut 5,333 kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak splenomegali. Evaluasi mengenai refraktori trombosit sebaiknya dilakukan secara menyeluruh dengan menambahkan variabel faktor risiko yang lebih banyak. Perlu penelitian yang melibatkan subjek penelitian dengan cakupan yang lebih luas termasuk fasilitas kesehatan primer maupun sekunder sehingga pada saat

pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan fraksi imatur trombosit dapat menggunakan sampel darah yang belum menjalani proses transfusi konsentrat trombosit sebelumnya.

SUMMARY

Children with acute leukemia often require platelet transfusions, but the platelet count often does not reach a satisfactory response, which is known as platelet refractoriness. Failure to increase the platelet count after platelet transfusion occurs in 25-70% patients, especially in repeated transfusions. Platelet refractoriness can increase the risk of morbidity and mortality, bleeding, length of hospitalization and higher costs. This study aims to analyse the risk factors for platelet refractoriness after transfusion of thrombocyte concentrate in children with acute leukemia.

This research is an analytical observational study with a prospective approach. The subjects were children with acute leukemia who were admitted at the Pediatric Oncology Hematology Inpatient Unit, Department of Pediatrics, Dr. Soetomo General Hospital who met the inclusion criteria and did not include the exclusion criteria. Research data were collected using a data collection sheet (LPD) including gender, age, sepsis, fever, splenomegaly, antibiotic use, chemotherapy, severe bleeding, history of platelet transfusion, gender, IPF examination results, results of complete blood tests before and after concentrate transfusion. platelets. Data collection was carried out at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya during April - June 2022. The data were analysed by bivariable analysis using the Chi square test; odds Ratio, 95% confidence interval value. Multivariable analysis was performed to see which risk factors had the most influence on platelet refractory after transfusion of platelet concentrate in children with acute leukemia using the Backward Wald method and the significance value was set at $p < 0.05$.

The results of this study evaluated 30 pediatric patients with acute leukemia who were treated at IRNA Hemato Oncology Pediatric Hospital Dr. Soetomo Surabaya with 30 episodes of platelet concentrate transfusions, 19 subjects (63.3%) had platelet refractoriness and 11 subjects (36.7%) did not. The average age of research subjects is 7 years old with 1 month to 1 year old 3.3%, 1 year to 10 years old 73.4%, and 10 years to 18 years old 23.3%. Factors that had significant differences were fever, splenomegaly and use of antibiotics with successive p-values of 0.007; 0.004 and 0.049. There was no difference between gender, sepsis, heavy bleeding, chemotherapy, history of thrombocyte concentrate transfusion and immature platelet fraction with platelet refractoriness ($p > 0.05$). Splenomegaly had 5.333 times greater probability of having platelet refractoriness after thrombocyte concentrate transfusion compared to those without splenomegaly in children with acute leukemia, ($p = 0.008$), OR 5.333; 95% CI 1.554 – 18.304).

This study concluded that splenomegaly is a risk factor for platelet refractory after transfusion of thrombocyte concentrate in children with acute leukemia 5.333 times greater than those without splenomegaly. Evaluation of platelet refractoriness should be done thoroughly by adding more risk factor variables. There is a need for research involving subjects with a wider scope, including primary and secondary health facilities, so that blood samples blood samples that have not undergone the previous thrombocyte concentrate transfusion process can be use for examination of immature platelet fractions.

ABSTRAK

**FAKTOR RISIKO REFRAKTORI TROMBOSIT
SETELAH TRANSFUSI KONSENTRAT TROMBOSIT
PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA AKUT**

Mellisa Kristanti Hosea¹, Mia Ratwita Andarsini¹, I Dewa Gede Ugrasena¹,
Risa Etika¹, I Ketut Alit Utamayasa¹, I Ketut Ariawati²,

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
Surabaya – Indonesia; ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana, Bali - Indonesia

Latar Belakang: Anak dengan leukemia akut seringkali membutuhkan transfusi trombosit, namun jumlah trombosit seringkali tidak mencapai respon yang memuaskan yang dikenal dengan refraktori trombosit. Tujuan penelitian menganalisis faktor risiko terjadinya refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan prospektif, dengan sampel penelitian anak dengan leukemia akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, di RSUD Dr. Soetomo. Analisis dengan uji *Chi square*; *Odds Ratio* (OR), interval kepercayaan 95%, multivariat metode *Backward Wald* dengan $p < 0,05$.

Hasil: Subjek penelitian 30 subjek, terdiri dari 19 subjek (63,3%) refraktori trombosit sedangkan 11 subjek (36,7%) tidak refraktori trombosit. Faktor yang memiliki perbedaan yang signifikan adalah demam, splenomegali dan penggunaan antibiotik dengan nilai p berurutan sebesar 0,007; 0,004 dan 0,049. Tidak ada perbedaan antara jenis kelamin, sepsis, perdarahan berat, kemoterapi, riwayat transfusi konsentrat trombosit dan fraksi trombosit imatur dengan kejadian refraktori trombosit ($p > 0,05$). Splenomegali memiliki kemungkinan untuk mengalami refraktori trombosit 5,333 kali lebih besar setelah transfusi trombosit dibandingkan dengan yang tidak splenomegali pada anak dengan leukemia akut, ($p = 0,008$), OR 5,333; 95% CI 1,554 – 18,304).

Kesimpulan: Splenomegali merupakan faktor risiko refraktori trombosit setelah transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut.

Kata Kunci: Refraktori trombosit, Transfusi, Konsentrat Trombosit, Leukemia Akut, Splenomegali, Anak.

ABSTRACT

**RISK FACTORS OF PLATELET REFRACTORINESS AFTER
THROMBOCYTE CONCENTRATE TRANSFUSION
IN PEDIATRIC ACUTE LEUKEMIA**

Mellisa Kristanti Hosea¹, Mia Ratwita Andarsini¹, I Dewa Gede Ugrasena¹,
Risa Etika¹, I Ketut Alit Utamayasa¹, I Ketut Ariawati²,

¹Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga,
Surabaya, Indonesia; ²Department of Child Health, Faculty of Medicine
Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Background: Children with acute leukemia often require platelet transfusions, but the platelet count frequently does not reach a satisfactory response, which is known as platelet refractoriness. The aim of this study was to analyze the risk factors for platelet refractoriness after thrombocyte concentrate transfusion in children with acute leukemia.

Methods: An analytical observational study with a prospective approach, with subjects with acute leukemia who met the inclusion and exclusion criteria, at Dr. Soetomo General Hospital. Analysis with Chi square test; Odds Ratio (OR), 95% confidence interval, multivariate Backward Wald method with $p < 0.05$.

Results: The subjects were 30 subjects, consisting of 19 subjects (63.3%) with platelet refractoriness, while 11 subjects (36.7%) were not platelet refractoriness. The significant differences factors are fever, splenomegaly and antibiotics use with p values of 0.007; 0.004 and 0.049. There was no difference between gender, sepsis, heavy bleeding, chemotherapy, history of thrombocyte concentrate transfusion and immature platelet fraction with the incidence of platelet refractoriness ($p > 0.05$). Splenomegaly had a 5.333 times greater probability of platelet refractoriness after thrombocyte concentrate transfusion compared to those without splenomegaly in children with acute leukemia, ($p = 0.008$), OR 5.333; 95% CI 1.554 – 18.304).

Conclusion: Splenomegaly is a risk factor for platelet refractoriness after thrombocyte concentrates transfusion in children with acute leukemia.

Keywords: Platelet Refractoriness, Transfusion, Thrombocyte Concentrate, Acute Leukemia, Children.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Sampul Untuk Memperoleh Gelar Magister	iii
Halaman Persetujuan	iv
Halaman Pengesahan	v
Halaman Pernyataan Orisinalitas	vi
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terima Kasih	viii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xii
Ringkasan	xiii
<i>Summary</i>	xv
Abstrak	xvi
<i>Abstract</i>	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Leukemia	6
2.2 Transfusi Trombosit pada Leukemia	27
2.3 Refraktori Trombosit pada Leukemia Akut	33
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	60
3.1 Kerangka Konsep	60
3.2 Hipotesisi Penelitian	62
BAB 4 METODE PENELITIAN	63
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	63
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	63
4.3 Variabel Penelitian	65
4.4 Definisi Operasional Penelitian	66
4.5 Alur dan Tahap Penelitian	68
4.6 Instrumen Penelitian	68
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian	69
4.8 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	69
4.9 Pengolahan dan Analisis Data	70
4.10 Etik Penelitian	70
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	71
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	71

5.2	Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Kejadian Refraktori Trombosit	73
5.3	Faktor Risiko Refraktori Trombosit Setelah Transfusi Konsentrat Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut	74
BAB 6 PEMBAHASAN		76
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	77
6.2	Faktor Risiko Refraktori Trombosit Setelah Transfusi Konsentrat Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut	78
6.3	Pengaruh berbagai Faktor Risiko Refraktori Trombosit Setelah Transfusi Konsentrat Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut.....	89
6.4	Kelemahan dan Kekuatan Penelitian	92
BAB 7 PENUTUP.....		93
7.1	Kesimpulan	93
7.2	Saran	94
DAFTAR PUSTAKA		95
LAMPIRAN.....		102

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi ALL berdasarkan karakteristik morfologis menurut klasifikasi <i>French-American-British</i>	10
Tabel 2.2 Klasifikasi ALL berdasarkan WHO.....	10
Tabel 2.3 Klasifikasi AML berdasarkan <i>French-American-British</i>	11
Tabel 2.4 Klasifikasi AML berdasarkan WHO.....	11
Tabel 2.5 Skor perdarahan WHO modifikasi.....	30
Tabel 2.6 Analisis multivariat hubungan antara faktor risiko dengan terjadinya refraktori trombosit.....	38
Tabel 2.7 Prevalensi faktor imun dan non imun	40
Tabel 2.8 Hubungan antara demam dengan jumlah trombosit	43
Tabel 2.9 Hubungan antara splenomegali dengan jumlah trombosit.....	44
Tabel 4.1 Definisi Operasional	66
Tabel 4.2 Jadwal penelitian.....	69
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian.....	72
Tabel 5.2 Faktor yang berhubungan dengan refraktori trombosit setelah dilakukan transfusi konsentrat trombosit pada anak dengan leukemia akut	73
Tabel 5.3 Faktor Risiko Refraktori Trombosit setelah Transfusi Trombosit pada Anak dengan Leukemia Akut	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diferensiasi stem sel hematopoetik.....	8
Gambar 2.2 Evaluasi kemungkinan terjadinya leukemia.....	19
Gambar 2.3 Jalur alorekognisi langsung dan tidak langsung.....	54
Gambar 2.4 Algoritma diagnostik dan manajemen refraktori trombosit	58
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	60
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	63
Gambar 4.2 Alur dan tahap penelitian	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Penjelasan Penelitian untuk Mendapatkan Persetujuan (<i>Information for consent</i>)
Lampiran 2	<i>Informed Consent</i>
Lampiran 3	Persetujuan Tindakan Medis
Lampiran 4	Lembar Pengumpul Data
Lampiran 5	Analisa Statistik

DAFTAR SINGKATAN

ALL	: Leukemia Limfositik Akut
AML	: Leukemia Myeloblastik Akut
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
APL	: <i>Acute promyelocytic leukemia</i>
BSA	: <i>Body Surface Area</i>
BV	: Volume darah
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
CCI	: <i>Corrected count increment</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CML	: Leukemia Mielositik Kronik
CLL	: Leukemia Limfositik Kronis
CSF	: <i>Cerebrospinal fluid</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
ETV	: <i>Erythroblast Transformation Specific Variant gene - 6</i>
FDP	: <i>Fibrin degradation product</i>
FISH	: <i>Fluorescent in situ hybridization</i>
FLT3	: <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>
GP	: <i>Glycoproteins</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPA	: <i>Human Platelet Antigen</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IgG	: Immunoglobulin G
IKZF1	: <i>Ikaros family zinc finger protein 1</i>
ITD	: <i>Internal tandem duplication</i>
IVIG	: Imunoglobulin intravena
IRNA	: Instalasi Rawat Inap
IPF	: Fraksi trombosit imatur
IQR	: <i>Interquartile Range</i>
ITP	: <i>Immune thrombocytopenia</i>
KEPK	: Komite Etik Penelitian Kesehatan
LCA2	: <i>Lymphocytotoxicity assay 2</i>
LDH	: Laktat dehidrogenase
LLA SR	: Leukemia Limfositik Akut <i>Standard Risk</i>
LPD	: Lembar pengumpul data
LPS	: Lipopolisakarida
MEK	: MAPK (<i>mitogen-activated protein kinases</i>) /ERK (<i>extracellular signal-regulated kinases</i>)
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NPM1	: <i>Nucleophosmin</i>
OR	: <i>Odd Ratio</i>

PAX5	: <i>Paired box 5</i>
PD	: <i>Platelet Dose</i>
PPI	: Peningkatan trombosit posttransfusi (PPI)
R	: <i>Percentage platelet recovery</i>
PI	: <i>Post-transfusion increment</i>
PSGL-1	: <i>P-selectin glycoprotein ligand-1</i>
RBC	: Sel darah merah
RCT	: <i>Randomized Clinical Trial</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RUNX1	: <i>Runt-related transcription factor 1</i>
SSP	: Sistem saraf pusat
SD	: standar deviasi
TC	: Konsentrat trombosit
TdT	: <i>Terminal deoxynucleotidyl transferase</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TRAP	: <i>Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets</i>
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Sel darah putih
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XM	: <i>Physical platelet crossmatch</i>