

**HUBUNGAN ANTARA HITUNG RETIKULOSIT, HITUNG NEUTROFIL
ABSOLUT, DAN FRAKSI PLATELET IMATUR SEBAGAI PARAMETER
PEMULIHAN DARAH PERIFER DENGAN LUARAN ANAK LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT FASE INDUKSI**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**Untuk Memenuhi Persyaratan dalam Menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis II
Ilmu Kesehatan Anak Peminatan Hematologi Onkologi**



Oleh
Sony Wicaksono
NIM 011819049302

Pembimbing:
Prof. Dr. IDG. Ugrasena, dr., Sp.A(K)
Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS II
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR SOETOMO
SURABAYA
2022**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**HUBUNGAN ANTARA HITUNG RETIKULOSIT, HITUNG NEUTROFIL
ABSOLUT, DAN FRAKSI PLATELET IMATUR SEBAGAI PARAMETER
PEMULIHAN DARAH PERIFER DENGAN LUARAN ANAK LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT FASE INDUKSI**

Oleh

**Sony Wicaksono
NIM 011819049302**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS II
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**HUBUNGAN ANTARA HITUNG RETIKULOSIT, HITUNG NEUTROFIL
ABSOLUT, DAN FRAKSI PLATELET IMATUR SEBAGAI PARAMETER
PEMULIHAN DARAH PERIFER DENGAN LUARAN ANAK LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT FASE INDUKSI**

Oleh

Sony Wicaksono

NIM 011819049302

Dilakukan dan dipresentasikan serta merupakan hak milik

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr Soetomo Surabaya

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Konsultan Hematologi dan
Onkologi Anak

Telah disetujui untuk dipresentasikan oleh

PEMBIMBING

Surabaya, 11 Januari 2023

Pembimbing I

Pembimbing II



Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., Sp.A K)

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

NIP. 19561221 198502 1 001

NIP. 19730124 199903 2 002

LEMBAR KEPUTUSAN PENGUJI
(Penelitian Karya Ilmiah Akhir)

**Hubungan Antara Hitung Retikulosit, Hitung Neutrofil Absolut,
Dan Fraksi Platelet Imatur Sebagai Parameter Pemulihan Darah
Perifer Dengan Luaran Anak Leukemia Limfoblastik Akut Fase
Induksi**

Oleh:
Sony Wicaksono, dr., SpA

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo, Surabaya
Rabu, 11 Januari 2023

KETUA:
Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., SpA(K)



ANGGOTA :
Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA (K)



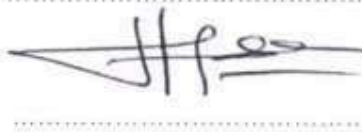
Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA(K)



Susanto Nugroho, dr., SpA(K)



Dr. Hani Susianti, dr., SpPK (K)



KONSULTAN METODOLOGI & STATISTIK :
Dr. Mahmudah, Ir., MKes



LEMBAR PENGESAHAN
(Penelitian Karya Ilmiah Akhir)

**Hubungan Antara Hitung Retikulosit, Hitung Neutrofil Absolut,
Dan Fraksi Platelet Imatur Sebagai Parameter Pemulihan Darah
Perifer Dengan Luaran Anak Leukemia Limfoblastik Akut Fase
Induksi**

Oleh:
Sony Wicaksono, dr., SpA

**Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo, Surabaya
Rabu, 11 Januari 2023**

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis-2
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR – RSUD dr. Soetomo



Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA(K)
NIP 19670109 199701 1 003

Koordinator Penelitian dan
Pengabdian Masyarakat
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR – RSUD dr. Soetomo



Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)
NIP 19690818 199903 1 004

Kepala Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR – RSUD dr. Soetomo



Dr. Muhammad Faizi, dr., SpA(K)
NIP 19650527 199002 1 003

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa,
Makalah penelitian karya ilmiah akhir dengan judul

**HUBUNGAN ANTARA HITUNG RETIKULOSIT, HITUNG NEUTROFIL
ABSOLUT, DAN FRAKSI PLATELET IMATUR SEBAGAI PARAMETER
PEMULIHAN DARAH PERIFER DENGAN LUARAN ANAK LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT FASE INDUKSI**

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian diketahui terdapat pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau apabila ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya.

Surabaya, 11 Januari 2023

Yang membuat pernyataan,



Sony Wicaksono, dr., Sp.A

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya sehingga karya akhir yang berjudul: “Hubungan Antara Hitung Retikulosit, Hitung Neutrofil Absolut, Dan Fraksi Platelet Imatur Sebagai Parameter Pemulihan Darah Perifer Dengan Luaran Anak Leukemia Limfoblastik Akut Fase Induksi” dapat diselesaikan, sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian di bidang subspecialisasi Hematologi Onkologi, Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada **Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)**, yang telah memberikan dorongan, bimbingan, saran dan waktu kepada saya sejak penyusunan proposal hingga tersusunnya karya akhir ini.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada kedua orang tua saya yang tercinta, **Dr. Ir. Suharsono, MS** dan **alm. Prof. Ir. Liliek Sulistyowati, PhD** yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, dan menjadi panutan dalam hidup saya

Dengan selesainya karya akhir ini, perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA.,** Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengetahui dan menyelesaikan pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 di Universitas Airlangga.
2. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-2, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo Surabaya.
3. **Dr. Joni Wahyuadi, dr, Sp.A(K)** selaku Direktur RSUD dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa

pendidikan keahlian serta memberikan kemudahan dan melakukan penelitian.

4. **Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
5. **Susanto Nugroho, dr., Sp.A (K)** selaku Guru dan senior Divisi Hematologi Onkologi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menjadi anggota divisi Hematologi Onkologi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Hematologi Onkologi Anak.
6. **Prof. Dr. Subijanto MS, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K)** selaku mantan Ketua Program Studi dan Ketua Program Studi, **Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
7. **Prof. Bambang Permono, dr., SpA (K); Prof. Dr. IDG Ugrasena, SpA (K); Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA (K); Maria Christina Shanty Larasati, dr., SpA (K); Andi Cahyadi, dr., SpA (K); dan Adwina Nurlita, dr., SpA** selaku staf dan guru-guru terbaik saya di Divisi Hematologi Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membimbing, membuka wawasan, selalu mendorong, memberikan semangat, nasehat dengan rasa kekeluargaan, persahabatan dalam mendidik saya.

8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator LITBANG Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mendukung terselenggarakannya penelitian ini sehingga karya akhir saya dapat terwujud.
9. Para pembimbing dan penguji sejak ujian proposal: **Prof. Dr. IDG Ugrasena, SpA (K); Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA (K); Susanto Nugroho, dr., SpA (K); Dr. Hani Susianti, dr., SpPK (K);** dan **Dr. Mahmudah, Ir., MKes** terima kasih atas bimbingan, masukan dan koreksi yang berharga untuk perbaikan karya ilmiah penelitian ini.
10. **Eko Sulistijono, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada saya selama menempuh pendidikan.
11. **Seluruh staf pengajar di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo,** yang telah membimbing dan membantu menyelesaikan pendidikan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
12. **Seluruh staf pengajar di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr. Saiful Anwar Malang,** yang telah memberikan dukungan dan semangat selama saya menempuh pendidikan.
13. **Andi Cahyadi, dr., SpA(K); Lukman Oktadiato, dr., SpA(K); dan IDAA Shinta Kamaya, dr., SpA** selaku mahasiswa PPDS II bidang hematologi onkologi yang selalu memberi dorongan, bantuan, pengertian, kerjasama yang baik selama menjalani pendidikan.
14. Adik-adik saya **Arie Wibisono, dr., SpBP-RE beserta istri; Fitria Sari Wulandari, dr.; dan Adrian Putra Wijaya** terima kasih atas dukungan dan bantuannya selama proses pendidikan.

15. **Seluruh paramedis** di Instalasi Rawat Jalan dan Instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Kesehatan Anak yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan saya.
16. Segenap **staf administrasi** Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, yang dengan sabar memberikan informasi dan membantu menyediakan segala kebutuhan untuk kelancaran proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir saya.
17. **Seluruh pasien** yang pernah saya rawat, terima kasih telah menjadi guru sejati selama menempuh pendidikan.
18. Teman seperjuangan Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, karena semangat berbagi dan saling menguatkan selama ini.
19. **Mas Wahyu, Mbak Lutvi, Mbak Hodi, Mbak Nana, Mbak Dian dan Mbak Elok** yang sudah banyak sekali membantu saya dalam melaksanakan pendidikan saya.

Kiranya semua budi baik yang tulus dari bapak dan ibu, saudara-saudariku sekalian akan mendapatkan balasan dari Allah SWT.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan-rekan medis sekalian. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua.

Surabaya, 11 Januari 2023

Penulis

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA HITUNG RETIKULOSIT, HITUNG NEUTROFIL ABSOLUT, DAN FRAKSI PLATELET IMATUR SEBAGAI PARAMETER PEMULIHAN DARAH PERIFER DENGAN LUARAN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT FASE INDUKSI

Sony Wicaksono, IDG Ugrasena, Mia Ratwita Andarsini

Divisi Hematologi Onkologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak,
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Latar belakang: Supresi fungsi sumsum tulang pada anak leukemia limfoblastik akut (LLA) disebabkan oleh infiltrasi sel leukemia yang diperberat oleh efek kemoterapi yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas anak LLA. Pemulihan darah perifer ditandai dengan perbaikan fungsi hematopoiesis yang dapat diketahui melalui evaluasi parameter darah perifer. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara parameter pemulihan darah perifer dengan luaran anak LLA pada fase induksi dengan protokol LLA Nasional 2018

Metode: Penelitian ini dilakukan secara observasional prospektif pada anak LLA baru yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sampel darah diperiksa di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada minggu ke-0, 2, 4, dan 6 fase induksi protokol Nasional LLA 2018. Hasil laboratorium dicatat dan dianalisis dengan independent T test dengan $p < 0,05$.

Hasil: Didapatkan 27 anak yang memenuhi kriteria. Median usia anak adalah 5 tahun, 15/27 anak laki-laki, 9/18 LLA-L1, dan 12/15 risiko biasa. Remisi berhasil dicapai 27 anak yang menyelesaikan protokol induksi. Perbedaan bermakna didapatkan pada parameter hemoglobin, leukosit, ANC, platelet, dan IPF ($p < 0,05$) pada tiap minggu pengamatan. Pemulihan parameter darah perifer dimulai sejak minggu ke-2.

Kesimpulan: Parameter darah tepi pada anak LLA tidak berhubungan dengan luaran fase induksi. Waktu pemulihan parameter darah dimulai sejak minggu ke-2 fase induksi.

Kata Kunci: Leukemia limfoblastik akut anak, parameter darah perifer, fase induksi kemoterapi

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN RETICULOCYTE COUNT, ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT, AND IMMATURE PLATELET FRACTION AS PERIPHERAL BLOOD RECOVERY PARAMETER WITH OUTCOME OF CHILDHOOD LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING INDUCYION

Sony Wicaksono, IDG Ugrasena, Mia Ratwita Andarsini

Hematology Oncology Division, Department of Pediatrics, Medical Faculty
Airlangga University/ Dr. Soetomo General Hospital Surabaya

Background: Marrow suppression in childhood leukemia mostly caused by lymphoblast infiltration, worsened by the side effect of chemotherapy, which is related to morbidity and mortality. Peripheral blood recovery is marked by improvement in hematopoietic function, showed by peripheral blood evaluation. The aim of this study is to evaluate the correlation between peripheral blood recovery with the outcome of children with ALL during induction treated with the national protocol 2018 for childhood ALL.

Method: This is a prospective study conducted in Dr. Saiful Anwar General Hospital. The study population is children with newly diagnosed ALL during induction. Routine blood samples are collected during chemotherapy in week 0, 2, 4, and 6. Blood samples were tested at the Clinical Pathology Laboratory. The results were recorded and analyzed using independent T test, $p < 0,05$.

Result: There were 27 children fulfilled the criteria. Median age was 5 years. 15/27 are males, 9/18 LLA-L1, dan 12/15 standard risk. Remission was achieved by 27 children who completed induction phase. During weekly observation, significant difference found in hemoglobin level, leucocyte count, ANC, platelet count, and IPF ($p < 0,05$). Peripheral blood recovery started at week 2 during induction.

Conclusion: There were no correlation between peripheral blood parameters in childhood ALL and outcome. Time of recovery for peripheral blood parameters started at week 2 during induction.

Keywords: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, peripheral blood parameter, induction chemotherapy

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA HITUNG RETIKULOSIT, HITUNG NEUTROFIL ABSOLUT, DAN FRAKSI PLATELET IMATUR SEBAGAI PARAMETER PEMULIHAN DARAH PERIFER DENGAN LUARAN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT FASE INDUKSI

Sony Wicaksono, IDG Ugrasena, Mia Ratwita Andarsini

Divisi Hematologi Onkologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak,
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Supresi fungsi sumsum tulang pada anak leukemia limfoblastik akut (LLA) disebabkan oleh infiltrasi sel leukemia yang diperberat oleh efek kemoterapi yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas anak LLA. Pemulihan darah perifer ditandai dengan perbaikan fungsi hematopoiesis yang dapat diketahui melalui evaluasi parameter darah perifer. Periode terjadinya supresi sumsum tulang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pada anak LLA. Kejadian infeksi disertai neutropenia berat menyebabkan kematian pada 83% anak LLA. Pemulihan darah perifer dan lamanya periode supresi sumsum tulang perlu diketahui pada anak LLA yang menjalani kemoterapi karena dapat menurunkan morbiditas, memperkirakan respons terhadap pengobatan, dan mempertimbangkan kelanjutan kemoterapi. Sampai saat ini, publikasi dan penelitian tentang pemulihan darah perifer masih terbatas.

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif observasional analitik. Subyek penelitian merupakan anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi fase induksi dengan protokol LLA Nasional 2018. Pengamatan dilakukan setiap satu minggu saat anak datang untuk menjalani kemoterapi. Pemeriksaan awal adalah karakteristik demografi, klinis dan laboratorium dasar yang diperlukan untuk menjalani kemoterapi. Anak dengan LLA mendapatkan obat-obatan sesuai dengan protokol Nasional LLA 2018.

Didapatkan 27 subyek dengan data lengkap. Median dan *Inter Quartile Range*/IQR hemoglobin 27 subyek pada minggu ke-1, 2, 4, dan 6 didapatkan 7.4 gr/dL (IQR 5,7 – 9,3gr/dL); 10gr/dL (IQR 7,9 – 11,3gr/dL); 11gr/dL (IQR 9,3 – 11,9gr/dL); dan 11.7gr/dL (IQR 10,8 – 12,3gr/dL). Median dan IQR retikulosit

didapatkan berturut-turut 0.47% (0,20 – 0,76%); 0.89% (0,22 – 1,90%); 0.47% (0,22 – 1,63%); dan 0.65% (0,30 – 1,03%). Didapatkan peningkatan bermakna ($p < 0.05$) untuk hemoglobin subyek penelitian yang mendapatkan kemoterapi LLA protokol Nasional 2018. Perbedaan bermakna retikulosit didapatkan pada minggu ke-1 dengan ke-2 ($p = 0,039$), sedangkan di periode waktu lainnya tidak berbeda bermakna.

Median dan IQR hitung leukosit subyek penelitian pada minggu ke-1, 2, 4, dan 6 didapatkan berturut-turut 8.960/uL (1.960 – 6.430/uL), 8620/uL (2.380 – 6.424/uL); 3810/uL (1.670 – 6.200/uL), dan 4370/uL (2.870 – 7.500/uL). Median dan IQR hitung neutrofil absolut/ANC didapatkan 550/uL (270 – 1.370/uL); 650/uL (200 – 2.540/uL); 1.280/uL (420 – 2.340/uL); dan 1.910/uL (1.330 – 3.790/uL). Hasil analisis statistika untuk jumlah leukosit pada anak LLA yang mendapatkan kemoterapi fase induksi menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada tiap minggu pengamatan ($p < 0,05$) kecuali pada minggu ke-4 dengan ke-6 ($p = 0.077$). Hiperleukositosis (leukosit $> 100.000/uL$) didapatkan pada 5 subyek penelitian pada saat diagnosis LLA ditegakkan.

Hitung platelet yang dilakukan pada minggu ke-1, 2, 4, dan 6 berturut-turut menunjukkan hasil median dan IQR, berturut-turut, 18000/uL (10.000 – 38.000/uL), 31000/uL (9.000 – 111.000/uL), 164000/uL (95.000 – 311.000/uL), dan 268000/uL (144.000 – 296.000/uL). Fraksi platelet imatur berturut-turut menunjukkan median dan IQR, berturut-turut 2.7% (1,7 – 4,1%); 3.1% (1,1 – 4,8%); 1,7% (0,9-2,7%); dan 1,1% (0,7 – 2,2%). Didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) hitung platelet subyek penelitian yang mendapatkan kemoterapi LLA protokol Nasional 2018, sedangkan pada minggu ke-4 dengan ke-6 didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada subyek ($p = 0,07$). Perbedaan Fraksi Platelet Imatur pada anak LLA selama fase induksi, didapatkan bermakna ($p < 0,05$) selama pengamatan, sedangkan pada minggu ke-1 dengan ke-2, dan minggu ke-4 dengan ke-6 tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antara parameter darah perifer minggu ke-0 pada anak LLA yang hidup dengan meninggal. Hasil evaluasi aspirat sumsum tulang pada minggu ke-7 sesudah kemoterapi fase induksi menunjukkan hasil remisi pada 27 subyek yang diikuti dalam penelitian.

Pada penelitian ini, parameter darah tepi pada anak LLA tidak berhubungan dengan luaran fase induksi, sedangkan waktu pemulihan parameter darah dimulai sejak minggu ke-2 fase induksi.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN RETICULOCYTE COUNT, ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT, AND IMMATURE PLATELET FRACTION AS PERIPHERAL BLOOD RECOVERY PARAMETER WITH OUTCOME OF CHILDHOOD LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING INDUCYION

Sony Wicaksono, IDG Ugrasena, Mia Ratwita Andarsini

Hematology Oncology Division, Department of Pediatrics, Medical Faculty
Airlangga University/ Dr. Soetomo General Hospital Surabaya

Marrow suppression in childhood leukemia mostly caused by lymphoblast infiltration, worsened by the side effect of chemotherapy, which is related to morbidity and mortality. Peripheral blood recovery is marked by improvement in hematopoietic function, showed by peripheral blood evaluation. The duration of marrow suppression is correlated with morbidity and mortality in childhood ALL. Neutropenia and infection caused death in 83% children with leukemia. Peripheral recovery and marrow suppression is important to lower mortality and morbidity, predict response to chemotherapy, and a consideration tool to continue treatment. Currently, study and publication regarding peripheral blood recovery is limited.

This is a prospective study. The subject were children with ALL in induction chemotherapy using the national protocol for childhood ALL 2018. Laboratory examinations were performed every week before chemotherapy. Early data collected were demography of patient, clinical and laboratory findings, Children with ALL were treated with national protocol 2018 for childhood leukemia. Weekly observations were performed, consist of demography, clinical signs, and laboratory findings prior to chemotherapy. Children with ALL received standard medication according to the National Protocol 2018.

There were 27 subjects with complete data. Median and *Inter Quartile Range*/IQR hemoglobin in 27 subjects in week-1, 2, 4, and 6 were 7.4 gr/dL (IQR 5,7 – 9,3gr/dL); 10gr/dL (IQR 7,9 – 11,3gr/dL); 11gr/dL (IQR 9,3 – 11,9gr/dL); dan 11.7gr/dL (IQR 10,8 – 12,3gr/dL). Median and IQR reticulocyte were 0.47% (0,20 – 0,76%); 0.89% (0,22 – 1,90%); 0.47% (0,22 – 1,63%); and 0.65% (0,30 – 1,03%). Significant improvement ($p < 0.05$) for hemoglobin levels in the study

showed during all weeks of observation. Significant difference in reticulocyte were only found in week 1 and 2 ($p = 0,039$).

Median dan IQR of leucocyte count in weeks 1, 2, 4, and 6 were 8.960/uL (1.960 – 6.430/uL), 8620/uL (2.380 – 6.424/uL); 3810/uL (1.670 – 6.200/uL), and 4370/uL (2.870 – 7.500/uL). Median and IQR ANC were 550/uL (270 – 1.370/uL); 650/uL (200 – 2.540/uL); 1.280/uL (420 – 2.340/uL); dan 1.910/uL (1.330 – 3.790/uL). Statistical analysis for leucocyte count showed significant difference during induction, except week 4 and 6. Hyperleukocytosis (Leukocyte $> 100.000/uL$) were found in 5 children.

Serial platelet count performed in week 1, 2, 4, and 6 showed median and IQR, 18000/uL (10.000 – 38.000/uL), 31000/uL (9.000 – 111.000/uL), 164000/uL (95.000 – 311.000/uL), and 268000/uL (144.000 – 296.000/uL). Median and IQR for IPF were, 2.7% (1,7 – 4,1%); 3.1% (1,1 – 4,8%); 1,7% (0,9-2,7%); and 1,1% (0,7 – 2,2%). Significant difference for platelet count were found ($p < 0,05$), except week 4 and 6. Significant difference in IPF was found in week 2 and 4.

There was no significant difference of peripheral blood parameters between alive and deceased children in week 1. Remission was found in all 27 children who completed induction in this study.

In this study, there was no correlation between peripheral blood parameters in childhood ALL and outcome, while time of recovery for peripheral blood parameters started at week 2 during induction.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Persetujuan	iii
Lembar Pengesahan	iv
Lembar Pernyataan	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Abstrak	x
Abstract	xi
Ringkasan	xii
Summary	xv
Daftar Isi	xvii
Daftar Tabel	xx
Daftar Gambar	xxi
Daftar Lampiran	xxii
Daftar Singkatan	xxiii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukemia Limfoblastik Akut.....	7
2.2 Faktor Risiko Leukemia pada Anak.....	7
2.3 Patogenesis Leukemia.....	9
2.4 Manifestasi Klinis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak.....	11
2.5 Diagnosis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak.....	12
2.6 Tatalaksana Leukemia Limfoblastik Akut.....	17
2.7 Toksisitas Kemoterapi pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut	24
2.8 Pemulihan darah perifer (<i>Bone Marrow Recovery</i>) pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut.....	26
2.8.1 Retikulosit sebagai Penanda Pulihnya Eritropoiesis pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut.....	27
2.8.1.1 Eritropoiesis.....	27

2.8.1.2 Eritropoiesis pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut	28
2.8.2 Hitung Neutrofil Absolut (<i>Absolute Neutrophil Count/ANC</i>) sebagai Parameter Pulihnya Granulopoiesis.....	29
2.8.2.1 Diferensiasi Myeloid dan Limfoid.....	29
2.8.2.2 Hitung Absolut Neutrofil (ANC) pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut.....	31
2.8.3 Fraksi Platelet Imatur (<i>Immature Platelet Fraction/IPF</i>) dapat Memprediksi Perbaikan Trombopoiesis.....	32
2.8.3.1 Trombopoiesis.....	32
2.8.3.2 Fraksi Platelet Imatur/ <i>Immature Platelet Fraction</i> (IPF) pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut.....	34
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka konseptual.....	36
3.2 Hipotesis.....	38
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	40
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	41
4.2.1 Populasi.....	41
4.2.2 Sampel.....	41
4.2.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	42
4.2.3.1 Kriteria Inklusi.....	42
4.2.3.2 Kriteria Eksklusi.....	42
4.2.3.3 Kriteria Putus Uji.....	43
4.2.4 Besar Sampel.....	43
4.2.5 Teknik Pengambilan Sampel.....	43
4.3 Variabel Penelitian.....	44
4.3.1 Variabel Bebas.....	44
4.3.2 Variabel Tergantung.....	44
4.3.3 Variabel Kendali.....	44
4.4 Definisi Operasional Variabel.....	44
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	49
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	50
4.6.1 Lokasi Penelitian.....	50
4.6.2 Waktu Penelitian.....	50
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	50
4.8 Bagan Kerangka Operasional.....	54
4.9 Analisis Data Penelitian.....	54
4.10 Etik Penelitian.....	55

BAB V ANALISIS HASIL PENELITIAN	
5.1	Karakteristik Subyek Penelitian..... 56
5.2	Pemeriksaan Darah Perifer Anak LLA yang Menjalani Kemoterapi Fase Induksi dengan Protokol Nasional LLA 2018..... 59
5.2.1	Hemoglobin dan Retikulosit Anak LLA pada Fase Induksi Kemoterapi 60
5.2.2	Leukosit dan Hitung Neutrofil Absolut Anak LLA pada Fase Induksi Kemoterapi..... 62
5.2.3	Platelet dan Fraksi Platelet Imatur Anak LLA pada Fase Induksi Kemoeterapi..... 65
5.3	Luaran Kemoterapi..... 67
5.4	Pemulihan Parameter Darah Perifer pada Anak LLA yang menjalani Kemoterapi Fase Induksi 68
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian..... 71
6.2	Pemeriksaan Darah Perifer Anak LLA yang Menjalani Kemoterapi Fase Induksi dengan Protokol Nasional LLA 2018..... 73
6.2.1	Hemoglobin dan Retikulosit pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut..... 73
6.2.2	Leukosit dan Hitung Neutrofil Absolut pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut..... 77
6.2.3	Platelet dan Fraksi Platelet Imatur pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut..... 81
6.3	Pemulihan Darah Perifer Anak LLA pada Fase Induksi Kemoterapi... 84
6.4	Luaran Anak LLA Fase Induksi..... 87
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Kesimpulan..... 89
7.2	Saran..... 90
	Daftar Pustaka 91
	Lampiran 101

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sistem Skoring untuk Penentuan Leukemia Akut Bifenotipe berdasarkan <i>The European Group for the Immunological Classification of Leukemia</i> (EGIL).....	17
Tabel 4.1	Jadwal kegiatan.....	50
Tabel 4.2	Klasifikasi Leukemia Limfoblastik Akut.....	52
Tabel 5.1	Data Demografi Anak dengan LLA.....	57
Tabel 5.2	Parameter Hematologi pada Fase Induksi Protokol LLA Nasional 2018.....	58
Tabel 5.3	Perbedaan Parameter Hematologi pada Fase Induksi Protokol LLA Nasional 2018.....	60
Tabel 5.4	Luaran Subyek Penelitian yang Mendapatkan Kemoterapi Fase Induksi.....	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Pengaruh paparan pestisida terhadap leukemia pada anak.....	9
Gambar 2.2	Angka sintasan anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut pada uji klinis yang dilakukan oleh <i>Children's Oncology Group</i> dan <i>Children's Cancer Group</i> pada tahun 1968-2009.....	13
Gambar 2.3	Analisis morfologi aspirat sumsum tulang pada leukemia.....	14
Gambar 2.4	Gambaran morfologi limfoblas pada Leukemia Limfoblastik Akut	16
Gambar 2.5	Protokol Nasional Leukemia Limfoblastik Akut 2018 fase Induksi di Indonesia.....	22
Gambar 2.6	Tahapan maturasi sel punca hematopoietik menjadi eritrosit....	28
Gambar 2.7	Proses hematopoiesis normal.....	30
Gambar 4.1	Rancangan penelitian.....	41
Gambar 5.1	Alur Subyek Penelitian.....	57
Gambar 5.2	Hemoglobin dan Retikulosit Anak dengan LLA pada Fase Induksi yang Mendapatkan Kemoterapi Protokol Nasional LLA 2018.....	61
Gambar 5.3	Hemoglobin pada Anak LLA Fase Induksi.....	62
Gambar 5.4	Leukosit dan ANC Anak dengan LLA pada Fase Induksi yang Mendapatkan Kemoterapi Protokol Nasional LLA 2018.....	63
Gambar 5.5	Hitung Leukosit pada Anak LLA Fase Induksi.....	64
Gambar 5.6	Hitung Neutrofil Absolut pada Anak LLA Fase Induksi.....	65
Gambar 5.7	Platelet dan IPF Anak dengan LLA pada Fase Induksi yang Mendapatkan Kemoterapi Protokol Nasional LLA 2018.....	66
Gambar 5.8	Hitung Platelet pada Anak LLA Fase Induksi.....	66
Gambar 5.9	Pemulihan Parsial Parameter Darah Tepi pada Anak LLA Fase Induksi.....	69
Gambar 5.10	Pemulihan Penuh Parameter Darah Tepi pada Anak LLA Fase Induksi.....	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar Pengumpul Data	101
Lampiran 2	Prosedur Aspirasi Sumsum Tulang	103
Lampiran 3	Prosedur Pemeriksaan Hapusan Darah Aspirasi Sumsum Tulang	109
Lampiran 4	Prosedur Pemeriksaan Hitung Retikulosit, Hitung Neutrofil Absolut, dan Fraksi Platelet Imatur.....	113
Lampiran 5	Anggaran Biaya	114
Lampiran 6	<i>Information to consent</i>	115
Lampiran 7	<i>Informed Consent</i>	120
Lampiran 8	<i>Refused Consent</i>	122
Lampiran 9	Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	124

DAFTAR SINGKATAN

ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
AP-1	: <i>Activating Protein-1</i>
BFM	: Berlin Frankfurt Munster
BMA	: <i>Bone Marrow Aspiration</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DO	: Drop Out
DHFR	: Dihidrofolat Reduktase
DNR	: Daunorubicin
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EFS	: <i>Event Free Survival</i>
EGIL	: <i>European Group for the Immunological Classification of Leukemia</i>
FAB	: French American British
FISH	: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
HR	: <i>High Risk</i>
HSC	: <i>Hematopoietic Stem Cell</i>
IGF-1	: <i>Insulin Growth Factor - 1</i>
IPF	: <i>Immature Platelet Fraction</i>
IRF	: <i>Immature Reticulocyte Fraction</i>
IRNA	: Instalasi Rawat Inap
ITP	: <i>Immune Thrombocytopenia</i>
L-Asp	: L-Asparaginase
LLA	: Leukemia Limfoblastik Akut
LMA	: Leukemia Mieloblastik Akut
M	: Mitosis
MRD	: <i>Minimal Residual Disease</i>
MTX	: Methotrexate
NF-kB	: <i>Nuclear Factor-kB</i>
O	: Observasi
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
S	: Sintesis
SR	: Standard Risk
UKK	: Unit Kerja Kelompok
VCR	: Vinkristin
VDS	: Vindesin
VLB	: Vinblastin
WHO	: World Health Organization