
Faktor Risiko Refrakter Trombosit pada Anak

Jonliberti Purba,* Sri Mulatsih,* Neti Nurani,* Teguh Triyono**

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UGM/RSUO Dr Sardjito Yogyakarta

** Bagian Patologi Klinik /UPTD RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

Latar belakang. Transfusi trombosit sering dilakukan pada pasien anak. Namun transfusi trombosit memiliki risiko terhadap pasien dan menambah biaya perawatan, sehingga perlu dievaluasi.

Tujuan. Menilai faktor risiko klinis yakni sepsis, splenomegali, DIC, perdarahan berat dan riwayat transfusi trombosit terhadap kejadian refrakter trombosit.

Metode. Penelitian kasus kontrol untuk menilai faktor risiko terjadinya refrakter trombosit seperti sepsis, DIC, splenomegali, perdarahan berat, dan riwayat transfusi trombosit.

Hasil. Selama periode Agustus 2010 sampai September 2011 terdapat 1403 kasus transfusi dari keseluruhan kasus tersebut ditentukan 86 kejadian refrakter dan 86 nonrefrakter. Analisis bivariat mendapatkan sepsis [OR 5,91 (2,90-12,05), p=0,000], splenomegali [OR 2,82 (1,32-6,04.12), p=0,006] perdarahan berat [OR 8,41(4,19-16,871), p=0,000], DIC [OR 2,96 (6,73-78,35), p=0,000] riwayat transfusi trombosit [OR 5,33(2,78-10,23), p=0,000] meningkatkan risiko refrakter trombosit. Pada analisis multivariat sepsis (OR 2,96 [95%IK; 1,19-7,32], p=0,019), splenomegali (OR 3,94 [IK 95%;2,21-16,00], p=0,000), perdarahan berat (OR 3,53 [IK 95%; 1,40-8,89], p = 0,008), DIC (OR 5,54 [IK 95%; 1,29-22,75], p=0,021) dan riwayat transfusi trombosit(OR 2,84 [IK 95%; 2,74-9,77], p=0,001) merupakan faktor risiko independen terjadinya refrakter pada anak.

Kesimpulan. Sepsis, splenomegali, perdarahan berat, DIC dan riwayat transfusi trombosit merupakan faktor risiko terjadinya refrakter trombosit pada pasien anak. **Sari Pediatri** 2013;15(3):190-4.

Kata kunci: refrakter trombosit, faktor risiko, anak

Transfusi trombosit dapat mengurangi kejadian perdarahan fatal dan menghentikan perdarahan pada anak yang terjadi akibat trombositopenia.¹ Transfusi memberikan

risiko kepada pasien seperti penularan berbagai patogen, demam, memicu anafilaksis dan aloimunisasi sehingga sangat penting untuk mempertimbangkan keuntungan, dan kerugian transfusi trombosit.²

Efektifitas transfusi trombosit perlu dievaluasi untuk mengetahui manfaat transfusi, atau untuk menentukan tindakan selanjutnya terhadap pasien dengan trombositopenia.³ Kondisi klinis pasien yang memengaruhi efektifitas transfusi trombosit adalah sepsis, splenomegali, perdarahan berat, *disseminated*

Alamat korespondensi:

Dr. Jonliberti Purba. Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP.Dr.Sardjito, Jalan Kesehatan No. 1 Sekip Yogyakarta 55284, Indonesia. Telp. (0274) 561616, Fax. (0274) 583745, E-mail: jonliberti_purba@yahoo.com

intravascular coagulation (DIC), penggunaan obat-obatan yang menginduksi destruksi trombosit seperti heparin dan ampoterisin B; serta riwayat transfusi trombosit yang memicu terbentuknya antibodi anti-trombosit baik antibodi anti *human leucocyte antigen* (anti-HLA) atau antibodi anti-*human platelet antigen* (anti-HPA).⁴

Metode

Penelitian kasus kontrol tidak berpasangan untuk menilai sepsis, splenomegali, perdarahan berat, DIC dan riwayat transfusi trombosit sebagai faktor risiko terjadinya refrakter trombosit pada anak yang menerima transfusi trombosit. Efektifitas transfusi trombosit dinyatakan dengan ada atau tidaknya refrakter terhadap transfusi trombosit yang ditentukan dengan *corrected count increment* (CCI) 1 jam pasca transfusi <5000 atau CCI <2500 16-24 jam pasca transfusi atau pagi hari pada hari berikutnya pasca transfusi.^{2,5} Kasus adalah pasien yang pernah mendapatkan transfusi trombosit dan refrakter, sedangkan kontrol adalah

pasien yang pernah mendapatkan transfusi trombosit dan nonrefrakter. Data diambil dari rekam medis RSUP Dr Sardjito, Yogyakarta dari 1 Agustus 2010 sampai 30 September 2011.

Hasil

Selama periode 1 Agustus 2010 sampai 30 September 2011 terdapat 1403 transfusi trombosit terhadap 467 pasien. Didapatkan 86 kejadian refrakter dan 83 kejadian nonrefrakter yang memenuhi kriteria penelitian. Semua diagnosis didasarkan pada pemeriksaan angka trombosit 24 jam atau pagi hari pada hari berikutnya setelah transfusi trombosit. Setiap pasien dapat memiliki faktor risiko lebih dari satu pada saat yang bersamaan seperti pada pasien dengan sepsis dapat dijumpai splenomegali, DIC dan/atau perdarahan berat serta riwayat mendapatkan transfusi trombosit sebelumnya (Gambar 1).

Tabel 2 menunjukkan analisis bivariat pengaruh antara refrakter trombosit dengan sepsis, splenomegali, perdarahan berat, DIC, dan riwayat

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

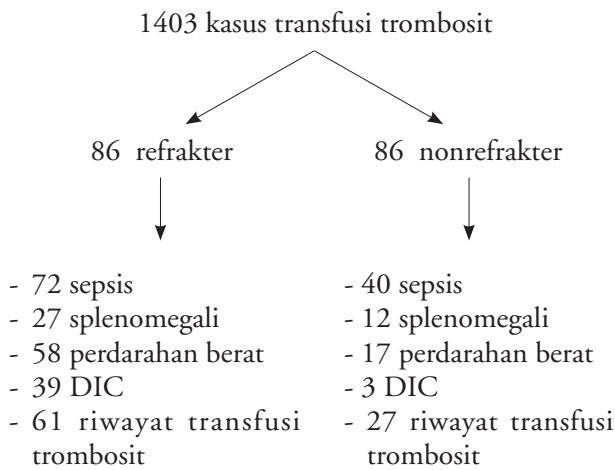
Karakteristik dasar	Refrakter (N=86)	Non refrakter (N=86)	p
Jenis kelamin			
laki-laki	50	47	0,645
perempuan	36	39	
Umur (tahun)			
0-5	57	52	0,229
5<10	21	17	
>10	8	17	
Sepsis	72	40	0,000*
Splenomegali	27	12	0,006*
Perdarahan berat	58	17	0,000*
DIC	39	3	0,000*
Riwayat transfusi trombosit	61	27	0,000*

*p<0,05 secara statistik bermakna

Tabel 2. Analisis bivariat faktor risiko refrakter trombosit

Karakteristik dasar	Refrakter (N=86)	Non refrakter (N=86)	OR (95% IK)	p
Sepsis	72	40	5,91 (2,90-12,05)	0,000*
Splenomegali	27	12	2,82 (1,31-6,04)	0,006*
Perdarahan berat	58	17	8,04 (4,19-16,87)	0,000*
DIC	39	3	22,95 (6,72-78,35)	0,000*
Riwayat transfusi trombosit	61	27	5,33 (2,78-10,22)	0,000*

*p<0,05 secara statistik bermakna



Gambar 1. Alur pengambilan sampel

sepsis meningkatkan risiko refrakter trombosit 2,9 kali, splenomegali 3,9kali, perdarahan berat 3,5 kali, DIC 5,5 kali, dan riwayat transfusi trombosit 2,8 kali.

Dari keseluruhan transfusi yang memenuhi kriteria penelitian, kelompok refrakter terdiri dari 50 laki-laki dan 36 perempuan sedangkan kelompok nonrefrakter terdiri dari 47 laki-laki dan 39 perempuan. Kemaknaan perbedaan jenis kelamin tidak dijumpai pada kedua kelompok ($p=0,645$). Pada kelompok refrakter, usia 0-5 tahun 57 kali transfusi, usia 5-<10 tahun 21 kali periode transfusi, usia >10 tahun 8 kali transfusi trombosit, sedangkan pada kelompok nonrefrakter usia 0-5 tahun 52 kali transfusi, usia 5<10 tahun 17 kali transfusi, usia >10 tahun 17 kali transfusi trombosit. Kemaknaan perbedaan usia tidak dijumpai pada kelompok refrakter dan nonrefrakter ($p=0,229$).

Tabel 3. Analisis multivariat faktor risiko refrakter trombosit

Karakteristik dasar	Refrakter (N=86)	Non refrakter (N=86)	OR (95% CI)	p
Sepsis	72	40	2,96 (1,19-7,32)	0,019*
Splenomegali	27	12	3,94 (2,20-16,00)	0,000*
Perdarahan berat	58	17	3,53 (1,40-8,89)	0,008*
DIC	39	3	5,41 (1,287-6,31)	0,021*
Riwayat transfusi trombosit	61	27	2,84 (1,28-6,31)	0,010*

* $p<0,05$ secara statistik bermakna

transfusi trombosit. Pada analisis bivariat tersebut didapatkan bahwa pasien dengan sepsis meningkatkan risiko 5,9 kali lebih besar untuk terjadinya refrakter trombosit dibanding pasien tanpa sepsis [OR 5,91 (2,90-12,05)], $p=0,000$], pasien dengan splenomegali memiliki risiko 2,82 kali lebih besar untuk terjadinya refrakter trombosit dibanding pasien tanpa splenomegali [OR 2,82 (1,32-6,04.12), $p=0,006$], pasien dengan perdarahan berat memiliki risiko 8,41 kali lebih besar untuk terjadinya refrakter trombosit dibanding pasien tanpa perdarahan berat [OR 8,41(4,19-16,871), $p=0,000$], pasien dengan DIC memiliki risiko 22,96 kali lebih besar untuk terjadinya refrakter trombosit dibanding pasien tanpa DIC [OR 22,96 (6,73-78,35), $p=0,000$] dan pasien dengan riwayat transfusi trombosit memiliki risiko 5,33 kali lebih besar untuk terjadinya refrakter trombosit dibanding pasien tanpa riwayat transfusi trombosit [OR 5,33(2,78-10,23), $p=0,000$].

Tabel 3 menunjukkan dengan analisis multivariat

Pembahasan

Keseluruhan kelompok transfusi yang memenuhi kriteria penelitian, kelompok refrakter terdiri dari 50 laki-laki dan 36 perempuan sedangkan kelompok nonrefrakter 47 laki-laki dan 39 perempuan. Kemaknaan perbedaan jenis kelamin tidak dijumpai pada kedua kelompok. Begitu pula kemaknaan perbedaan usia tidak dijumpai pada kelompok refrakter dan nonrefrakter.

Sepsis terbukti sebagai faktor risiko independen meningkatkan risiko refrakter trombosit 3 kali (OR 2,96) dibandingkan dengan anak tanpa sepsis. Hasil tersebut hampir sama dengan penelitian pada pasien dewasa dengan metode kohort prospektif dengan risiko relatif 2,72.⁶ Refrakter trombosit pada sepsis terjadi melalui aktivasi protrombin oleh sitokin yang meningkat pada sepsis, selanjutnya mengaktivasi.⁶ Berbagai struktur bakteri seperti lipopolisakarida dan endotoksin juga mengaktivasi trombosit secara langsung.⁷

Pada sepsis juga diduga terjadi hemofagositosis terhadap trombosit. Peran makrofag diduga kuat menentukan terjadinya trombositopenia yang didukung dengan kadar *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang meningkat dan sebanding dengan derajat trombositopenia yang terjadi.⁶

Risiko refrakter trombosit meningkat empat kali pada pasien dengan splenomegali. Refrakter trombosit pada splenomegali terjadi karena sequestrasi trombosit yang meningkat sejalan dengan besarnya limpa.⁹ Hasil penelitian lebih besar dibanding dengan penelitian pada pasien dewasa dengan metode kohort prospektif terhadap 533 pasien yang membuktikan bahwa splenektomi dapat menurunkan kejadian refrakter trombosit sampai 25%.⁶ Perbedaan tersebut disebabkan volume darah yang berada di limpa relatif lebih besar pada anak dibanding dengan dewasa. Jumlah trombosit yang berada di limpa lebih besar sebanding dengan pertambahan usia dan berat badan.⁶

Penurunan kejadian refrakter trombosit pada pasien yang telah menjalani splenektomi terjadi karena tidak ada trombosit yang tersequestrasi di limpa sedangkan pada pasien yang tidak menjalani splenektomi jumlah trombosit yang tersequestrasi di limpa sampai sepertiga dari jumlah trombosit yang ditransfusikan.⁹

Perdarahan berat meningkatkan risiko refrakter trombosit tiga setengah kali (OR 3,52) dibanding pasien tanpa perdarahan berat. Hasil penelitian kami hampir lebih besar dengan penelitian pada pasien dewasa dengan RR 2,70.⁶ Refrakter trombosit pada pasien dengan perdarahan berat terjadi akibat aktivasi kaskade pembekuan sebagai usaha untuk menghentikan perdarahan. Trombosit diaktivasi secara langsung akibat kerusakan endotel di lokasi perdarahan dan secara tidak langsung melalui kaskade pembekuan. Pada perdarahan berat juga terjadi pelepasan berbagai sitokin dan pelepasan *tissue factor*.^{1,9} Pada perdarahan terjadi pelepasan lipid dan fosfolipid dari jaringan ke sirkulasi yang dapat memicu aktivasi sistem pembekuan. Pelepasan berbagai sitokin juga terjadi pada perdarahan masif yang juga memicu aktivasi kaskade pembekuan.¹

Disseminated intravascular coagulation meningkatkan risiko terjadinya refrakter trombosit 5,4 kali (OR 5,41) dibanding pasien tanpa DIC. Hasil penelitian kami hampir sama dengan terhadap 88 pasien anak dan dewasa dengan RR 5,0.¹⁰ Pada DIC terjadi aktivasi protrombin dalam jumlah besar yang akan mengaktivasi trombosit secara langsung. Pelepasan berbagai sitokin

juga akan mengaktivasi trombosit secara langsung. Kerusakan endotel yang masif pada DIC juga akan mengaktivasi kaskade pembekuan yang juga melibatkan aktivasi trombosit.⁶ Komponen bakteri seperti lipopolisakarida dan endotoksin juga mengaktivasi trombosit. Pengaruh berbagai jalur aktivasi trombosit pada waktu yang bersamaan merupakan penyebab DIC sebagai faktor risiko terkuat terhadap kejadian refrakter trombosit.¹¹

Riwayat transfusi trombosit meningkatkan risiko refrakter trombosit hampir 3 kali (OR2,84) dibanding pasien tanpa riwayat transfusi trombosit. Hasil penelitian kami lebih besar dari penelitian kohort prospektif terhadap 533 pasien yang dilakukan dengan risiko relatif 1,5.⁶ Perbedaan tersebut terjadi karena penggunaan konsentrat trombosit yang telah dilakukan proses *leucoreduced*, proses yang dilakukan untuk menurunkan jumlah leukosit dalam konsentrat trombosit. Proses tersebut terbukti menurunkan kejadian refrakter trombosit dari 30% dari keseluruhan pasien yang pernah mendapatkan transfusi trombosit menjadi kurang dari 5%.⁵

Refrakter trombosit yang terjadi pada pasien dengan riwayat transfusi trombosit melalui pembentukan antibodi terhadap HPA dan HLA yang diekspresikan trombosit. Pembentukan antibodi terhadap HLA 10 kali lebih sering dibanding pembentukan terhadap HPA sehingga dapat menjelaskan penurunan risiko kejadian refrakter trombosit pada pasien yang mendapat konsentrat trombosit yang telah mengalami proses *leucoreduced*.² Penelitian dilakukan dengan desain prospektif untuk menghindari bias data dan informasi. Pada penelitian kami, sebagian besar pasien yang mendapat transfusi tidak dapat dimasukkan ke dalam penelitian karena tidak dilakukan evaluasi terhadap angka trombosit 1 jam atau 16-24 jam, atau pagi hari pada hari berikutnya pasca transfusi.

Disimpulkan bahwa sepsis, splenomegali, perdarahan berat, DIC, dan riwayat transfusi trombosit meningkatkan risiko refrakter trombosit pada pasien anak. Perlu dilakukan penelitian prospektif terhadap pasien anak tentang faktor risiko refrakter trombosit pada anak.

Daftar pustaka

1. Stroncek DF, Rubella P. Platelet Transfusions. Dalam: Transfusion medicine. Lancet 2007;2: 427-73.

2. Refaai MA, Phipps RP, Spinelli SL, Blumberg N. Platelet transfusions: Impact on hemostasis, thrombosis, inflammation and clinical outcomes. *Thrombosis Res* 2011;127: 287-91.
3. Sensebe L. Factors affecting posttransfusion platelet efficiency, "close relationship between patient and product". *Transfusion Clinique et Biologique* 2007;14: 90-3.
4. Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfusion and Apheresis Science* 2009;41:127-33.
5. Contreas M. Consensus conference on platelet transfusion. *Final Statement Transfus. Sci* 1998;19:111-4.
6. Slichter SJ, Davis K, Enright H. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:105-10.
7. Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology* 2005;10:129-31.
8. Levi M, Meijers JC. DIC: Which laboratory tests are most useful. *Blood Rev* 2011;20:533-7.
9. Poala SB, Bisogno G, Colombatti R. Thrombocytopenia and splenomegaly: an unusual presentation of congenital hepatic fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:45-58.
10. Fabris F, Soini B, Sartori R, Randi, ML, Luzatto G, Girolami A. Clinical and laboratory factors that affect the post-transfusion platelet increment. *Transfusion Science* 2000;23:63-8.
11. Bick LR. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17: 149-76.