
Perbedaan Kebutuhan Transfusi Darah Selama Fase Induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut

Yetty M Nancy

Departemen Pediatri Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr Kariadi, Semarang

Latar belakang. Terapi transfusi adalah salah satu terapi kunci dalam pengelolaan kanker dan penyakit darah pada anak. Hanya sedikit laporan tentang kuantitatif aspek transfusi sel darah merah dan trombosit pada penyakit leukemia limfoblastik akut (LLA). Fase induksi sangat berbahaya pada terapi LLA, karena sumsum tulang mengalami supresi yang diakibatkan oleh kemoterapi intensif. Fase induksi meliputi pemberian obat-obat methotrexate, vincristine, L-asparaginase, daunorubicin, dan kortikosteroid selama 6 minggu. Protokol Indonesia 2006 terdiri dari 3 fase (induksi, konsolidasi, pemeliharaan) pada kelompok risiko standar (*standard risk/SR*) dan ditambah fase re-induksi untuk kelompok risiko tinggi (*high risk/HR*). Kuantitas transfusi dikaitkan dengan masalah efek samping dan biaya.

Tujuan. Menilai perbedaan kebutuhan transfusi darah pasien LLA risiko standar dan tinggi yang diterapi dengan Protokol Indonesia 2006.

Metode. Studi retrospektif dilakukan selama bulan Juli 2006 sampai Desember 2010 tentang kebutuhan transfusi selama fase induksi pada pasien baru LLA yang mendapat terapi dengan Protokol Indonesia 2006 di RS Dr Kariadi Semarang. Pasien diklasifikasikan menjadi kelompok risiko standar dan tinggi menurut kriteria NCI. Dibandingkan jumlah transfusi *packed red cell (PRC)* dan *thrombocyte concentrate (TC)* per luas permukaan tubuh (*basal surface area/BSA*). Analisis statistik menggunakan *chi square (X^2)*.

Hasil. Subyek 160 pasien, namun hanya 119 (74,3%) pasien yang dapat dievaluasi. Perbandingan kelompok SR:HR 59,7:40,3. Rerata BSA pada kelompok SR dan HR berturut turut 0,66 (SD±0,19)m² dan 0,77/m² (SD±0,22), $p < 0,001$. Selama fase induksi didapatkan rerata pemakaian PRC per pasien pada kelompok SR dan HR berturut turut 530 ml dan 420ml ($p = 0,79$), pada TC 13 dan 11 unit ($p = 0,19$). Rasio penggunaan komponen PRC/BSA berturut turut untuk SR: HR 843:543 ml/m² untuk komponen TC 21:15 unit/m².

Kesimpulan. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kebutuhan kelompok risiko standar dan tinggi terhadap kebutuhan transfusi komponen darah PRC dan TC selama fase induksi. **Sari Pediatri** 2011;13(4):271-4.

Kata kunci: LLA, transfusi, fase induksi

Alamat korespondensi:

Dr. Yetty MN, SpA. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RS Dr Kariadi Semarang. no telp/fax: 024-8414296 Alamat: Jl. dr Sutomo 16 Semarang. Email : yettymn@gmail.com

Transfusi adalah salah satu pengelolaan penting pada leukemia. Pansitopeni yang terjadi pada anak dengan keganasan disebabkan karena invasi sel kanker ke sumsum tulang dan proses mielosupresif akibat agen

kemoterapi. Kejadian anemia yang memerlukan transfusi mencapai lebih dari 50% pada kasus leukemia, tumor Wilm, dan osteosarkoma.^{1,2}

Fase induksi adalah masa yang sangat penting dalam terapi LLA, karena pada fase ini seringkali pasien diberikan kemoterapi intensif untuk mencapai remisi yang berakibat terjadi kondisi mielosupresi.² Protokol Indonesia 2006 adalah protokol yang buat oleh Unit Kelompok Kerja Hematologi Onkologi Indonesia dan ditetapkan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia untuk terapi pasien tersebut LLA. Protokol terbagi menjadi 2 skema berdasarkan kelompok risiko. Mulai digunakan di RS Dr Kariadi pada pertengahan tahun 2006 untuk menggantikan protokol sebelumnya, Protokol Wijaya Kusuma untuk LLA. Terdiri dari 3 fase (induksi, konsolidasi, pemeliharaan) untuk kelompok SR dan 4 fase (ditambah reinduksi) untuk kelompok HR. Fase induksi meliputi pemberian obat-obat methotrexate, vincristine, L-asparaginase, daunorubicin, dan kortikosteroid selama 6 minggu.³ Kelompok risiko standar dan tinggi telah dikenal luas mempunyai perbedaan dalam hal *outcome* terapi maupun prognosis. Kelompok risiko tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.

Data dan penelitian mengenai transfusi pada anak dengan LLA masih sangat jarang didapatkan baik pada publikasi internasional maupun nasional, sehingga dengan penelitian kami diharapkan dapat memberikan kontribusi. Penelitian ditujukan untuk mengetahui perbedaan kebutuhan transfusi darah selama fase induksi pasien LLA risiko standar dan tinggi yang diterapi dengan Protokol Indonesia 2006.

Metode

Penelitian adalah studi retrospektif. Selama bulan Juli 2006 sampai Desember 2010 diteliti kebutuhan

transfusi selama fase induksi pada pasien baru LLA yang mendapat terapi menggunakan Protokol Indonesia 2006 di RS Dr Kariadi Semarang. Pasien diklasifikasikan dalam kelompok risiko standar dan tinggi. Risiko tinggi jika didapatkan usia <1 tahun atau >10 tahun, jumlah leukosit >50.000/mm³, didapatkan masa mediastinum dan sel leukemia dalam LCS >5/um. Dibandingkan rerata jumlah transfusi PRC dan TC tiap kasus pada kedua kelompok risiko selama fase induksi. Rasio penggunaan dihitung berdasarkan rerata pemakaian per luas permukaan tubuh dalam m². Analisis statistik menggunakan *Chi square* (χ^2).

Hasil

Selama periode penelitian didapatkan 160 pasien baru LLA tetapi hanya 119 (74,3%) pasien yang dapat dievaluasi. Pasien yang tidak dapat dievaluasi karena menolak terapi atau meninggal sebelum siklus kemoterapi dimulai. Karakteristik pasien tertera pada Tabel 1. Proporsi pasien laki laki secara signifikan lebih banyak dari pada perempuan pada kedua kelompok risiko. Terdapat perbedaan bermakna rerata BSA pada kedua grup.

Selama fase induksi pemakaian produk PRC tersering pada kelompok SR sekitar 400ml, dan pada HR terbanyak tidak mendapat PRC pada fase induksi. Demikian juga sebagian besar pasien tidak memakai TC selama fase induksi, namun beberapa pasien sudah mendapatkan transfusi sebelumnya di rumah sakit yang merujuk.

Tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok SR menggunakan komponen PRC dan PC lebih banyak dari pada kelompok HR. Demikian juga pada rasio penggunaan kedua komponen darah, namun secara statistik tidak bermakna.

Tabel 1. Karakteristik pasien LLA yang mendapat terapi Protokol Indonesia 2006 selama fase induksi

Karakteristik	Kelompok risiko		<i>p value</i>
	standar	tinggi	
Jumlah pasien diteliti	71	48	0,004
Jenis kelamin			
Laki laki	39	36	<0,001
Perempuan	31	13	
Rerata BSA*	0,66	0,77	

*BSA = *basal surface areal*

Tabel 2. Perbandingan penggunaan produk darah PRC dan PC selama fase induksi

Klasifikasi	Rerata penggunaan		Rasio penggunaan (Unit / M ²)	
	PRC* (ml/kasus)	TC** (unit/ kasus)	PRC (ml/ M ²)	TC (Unit / M ²)
Risiko standar	530	13	843	21
Risiko tinggi	420	11	543	15

*p value= 0,79, **p value=0,19

Pembahasan

Tujuan terapi fase induksi pada LLA untuk mencapai keadaan remisi yaitu keadaan darah perifer normal, selularitas sumsum tulang normoseluler, dan jumlah limfoblas kurang dari 5%. Untuk mencapai remisi sempurna kemoterapi harus bisa menurunkan jumlah 99% total sel leukemik. Pemberian kemoterapi seperti *vincristin*, glukokortikoid ditambah *L-asparaginase* dan antrasiklin dapat mencapai angka remisi 95%. Pemakaian empat obat dalam fase induksi selain dapat meningkatkan durasi remisi, namun juga dapat menimbulkan banyak komplikasi karena mielosupresi.^{2,4}

Mielosupresi pada LLA disebabkan oleh invasi sel ganas pada sumsum tulang maupun karena pemberian kemoterapi yang intensif. Hal ini akan menyebabkan kondisi anemia dan trombositopenia. Kehilangan darah akibat trombositopeni juga akan memperberat kondisi anemia dan tidak jarang berakhir pada kematian, sehingga terapi suportif sangat diperlukan. Sebelum era transfusi trombosit, perdarahan adalah penyebab kematian utama pada LLA. Penggunaan profilaksis trombosit dan dukungan transfusi darah sangat bermakna menurunkan angka perdarahan. Transfusi sel darah merah juga sangat sering digunakan dalam terapi anemia pada leukemia. Bank darah yang modern, mempunyai tehnik transfusi dengan darah iradiasi maupun *leucoreduction* serta skrining yang komprehensif akan meningkatkan efikasi dan keamanan transfusi.⁴

Transfusi PRC diberikan jika kadar Hb kurang dari 8 mg/dl, pasien seharusnya mendapatkan dosis transfusi 10-15ml/kg berat badan. Pasien anemia berat dengan kadar Hb kurang dari 5 mg/dl harus ditransfusi dengan kecepatan rendah (3-4 ml/kg selama 3-4 jam) dengan monitor ketat. Peningkatan yang diharapkan adalah setiap 1 ml/kg PRC akan meningkatkan hematokrit 1%.²

Pada penelitian kami mendapatkan rerata pemakaian produk PRC selama fase induksi berturut turut 520 ml dan 420 ml/ kasus untuk kelompok SR dan HR. Pada penelitian lain dengan subyek 219 pasien didapatkan jumlah transfusi selama periode terapi adalah 3,71 unit (740 ml).⁵ Jaime,⁶ pada penelitiannya terhadap 108 anak dengan LLA mendapatkan median transfusi PRC sekitar 7 unit (1400 ml). Pada penelitian terhadap 517 pasien kanker, keganasan hematologi membutuhkan PRC sekitar 7,1 unit (1420ml) per tahun.⁷ Perbedaan nilai rerata pada beberapa penelitian kemungkinan dikarenakan periode waktu penelitian berbeda, misalnya fase induksi atau keseluruhan fase kemoreapi dan tidak disebutkan apakah sebelum terdiagnosis atau dimulainya terapi anak sudah mendapatkan transfusi sebelumnya.

Pemakaian produk trombosit pada manajemen keganasan masih belum jelas dosis optimalnya maupun kadar untuk menetapkan kapan diindikasikan tindakan transfusi.⁸ Perdarahan serius bisa dipicu dari kadar trombosit kurang 15,000-20,000/mm³. Untuk alasan ini maka transfusi trombosit akan diberikan jika,

- Jumlah trombosit kurang dari 15,000–20,000/mm³.
- Jumlah trombosit lebih dari 20,000/mm³, tetapi didapatkan perdarahan (mimisan, hematemesis, melena atau perdarahan otak)
- Pasien yang direncanakan operasi namun jumlah trombosit masih kurang dari 50,000/mm³.

Dosis trombosis yang diberikan adalah 1 unit per 10 kgbb pada donor yang acak atau 1 unit/50kg pada donor tunggal.¹ Temuan terbaru menunjukkan bahwa batas kadar untuk profilaksis kurang dari 10.000/mm³. Tindakan terapi sama amannya dengan profilaksis pada banyak pasien.⁹

Pada penelitian kami didapatkan hasil rerata penggunaan trombosit selama fase induksi pada kelompok risiko SR dan HR berturut-turut adalah 13 dan 11 unit/kasus. Sedangkan berdasarkan rasio penggunaan maka kelompok SR menggunakan jauh

lebih banyak dibandingkan kelompok HR yaitu 21:15 (unit/m²), namun secara statistik tidak bermakna.

Pemakaian komponen darah umumnya akan meningkat sesuai intensitas kemoterapi. Jumlah transfusi PRC dan TC secara bermakna berhubungan dengan protokol terapi yang digunakan. Penelitian tentang perbedaan batas untuk transfusi PRC dan TC dihubungkan dengan jumlah dan total biaya transfusi dan jumlah episode demam selama terapi LLA.⁵ Jumlah produk darah (PRC dan TC) yang ditransfusikan berhubungan secara bermakna dengan penurunan *survival time* karena hal tersebut mencerminkan derajat penyakit.⁶ Temuan tersebut berbeda dengan penelitian kami bahwa pemakaian produk komponen darah pada kelompok SR dan HR tidak didapatkan perbedaan. Dari penelitian sebelumnya pada kasus LLA di RS Dr Kariadi didapatkan hasil bahwa *survival time* pada kelompok risiko tinggi lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok risiko standar. *Event free survival (EFS)* dan *OS (overall survival)* 2 tahun pada kelompok SR:HR adalah 50,7%: 31,6% (p=0,001) sedangkan untuk OS pada kedua grup SR dan HR berturut turut adalah 73,9%: 55,3% (p =0,001)¹⁰

Transfusi sering dihubungkan dengan hal yang merugikan seperti timbulnya reaksi transfusi (demam dan reaksi hemolitik), alo-imunisasi, transmisi penyakit menular, dan *reaksi graft versus host*. Manfaat dan risiko harus selalu dipertimbangkan dan pasien serta keluarganya senantiasa telah mendapat informasi yang benar tentang hal ini.^{2,8,11}

Keterbatasan penelitian kami adalah data awal untuk kadar hemoglobin dan jumlah trombosit tidak seragam, dikarenakan beberapa pasien sudah mendapat transfusi di rumah sakit lain sebelum dirujuk ke RS Dr Kariadi hal ini akan menimbulkan bias dalam mengevaluasi kebutuhan transfusi selama fase induksi.

Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan bermakna kebutuhan kelompok risiko standar dan tinggi terhadap transfusi komponen darah PRC dan TC selama fase induksi.

Daftar pustaka

1. Lanzkowsky P. Manual of hematology and oncology. Supportive care and management of oncologic emergencies. Edisi ke-4. Elsevier academic press; 2005.h. 695-749.
2. Hasting CA, Lubin BH, Feusner J. Hematologic supportive care for children with cancer. Dalam; Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo PA, Poplack DG, penyunting. Lippincot William And Wilkins 2006.h.1230-67.
3. Unit Kelompok Kerja (UKK) Hematologi Onkologi. Protokol Indonesia 2006 Untuk Leukemia Limfositik Akut 2006. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2006.
4. Margolin FJ, Stueber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic leukemia. Dalam; Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo PA, Poplack DG, penyunting. Lippincot William And Wilkins; 2006.h.538-90.
5. Paananen P, Miko OA, Pelliniemi TT. Evaluation of the effects of different transfusion trigger levels during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2009;31:745-9.
6. Jaime PC, Colunga PR, Gómez-Almaguer D. Is the number of blood products transfused associated with lower survival in children with acute lymphoblastic leukemia? *Pediatr Blood Cancer* 2011;1:16.
7. Crémieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. Cost of out patients red blood transfusion in cancer patients. *J Clin Oncol* 2000 :18: 2755-61.
8. Buhrkuhl D. An update on platelet transfusion in hemato-oncology supportive care. *Transfusion* 2010; 50: 2266–76.
9. Blumberg N, Heal JM, Philips GL. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. *Medicine Reports* 2010; 27:2-5.
10. Nancy YM. Efficiency of Indonesia - 2006 protocol in childhood acute lymphoblastic leukemia: a single center review. Dalam: Hematological malignancies in children. Edisi ke-5 St Jude Forum 2011, Yeoh A, Blair S, penyunting. Proceedings Book.h312-13.
11. Mc Clelland DBL. Hand book of transfusion. United Kingdom blood service. Edisi ke-4. 2007:h18-35.