

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Transfusi Darah

Pelayanan transfusi darah merupakan upaya pelayanan kesehatan yang memanfaatkan darah manusia sebagai bahan dasar dengan tujuan kemanusiaan dan tidak untuk tujuan komersial. Darah dilarang diperjualbelikan dengan dalih apapun. Pelayanan transfusi darah sebagai salah satu upaya kesehatan dalam rangka penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan sangat membutuhkan ketersediaan darah atau komponen darah yang cukup, aman, mudah diakses dan terjangkau oleh masyarakat (Permenkes, 2015).

Darah dan produk darah memegang peranan penting dalam pelayanan kesehatan. Ketersediaan, keamanan dan kemudahan akses terhadap darah dan produk darah harus dapat dijamin. Terkait dengan hal tersebut, sesuai dengan *World Health Assembly (WHA) 63.12 on Availability, safety and quality of blood products*, bahwa kemampuan untuk mencukupi kebutuhannya sendiri atas darah dan produk darah (*self sufficiency in the supply of blood and blood products*) dan jaminan keamanannya merupakan salah satu tujuan pelayanan kesehatan nasional yang penting (Permenkes, 2015).

Pengamanan pelayanan transfusi darah harus dilaksanakan pada tiap tahap kegiatan mulai dari pengerahan dan pelestarian pendonor darah, pengambilan dan pelabelan darah pendonor, pencegahan penularan penyakit, pengolahan darah, penyimpanan darah dan pemusnahan darah, pendistribusian darah, penyaluran dan penyerahan darah, serta tindakan medis pemberian darah kepada pasien (Permenkes, 2015).

2. Pengolahan Darah

Pengolahan komponen darah adalah tindakan memisahkan komponen darah donor dengan prosedur tertentu menjadi komponen darah yang siap pakai. Dalam proses tersebut aspek kualitas dan

keamanan harus terjamin untuk mendapatkan produk akhir yang diharapkan.

Manfaat darah diolah menjadi komponen di antaranya:

- a. Pasien memperoleh hanya komponen darah yang diperlukan.
- b. Mengurangi reaksi transfusi.
- c. Mengurangi volume transfusi.
- d. Meningkatkan efisiensi penggunaan darah.
- e. Mengurangi masalah logistik darah.
- f. Memungkinkan penyimpanan komponen darah pada temperatur yang optimal.

Pemisahan darah atas komponen-komponennya dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu :

- a. Metode pengolahan sederhana berupa pengendapan (gravitasi)

Jika sentrifus tidak tersedia, sel darah merah dapat dipisahkan dari plasmanya dengan meletakkan kantong darah dengan posisi berdiri di dalam refrigerator darah untuk beberapa hari untuk membiarkan sel mengendap secara gravitasi, namun demikian pemisahan tidak sempurna dan komponen darah memiliki keterbatasan waktu penggunaan (Permenkes, 2015).

- b. Metode sentrifugasi

Sentrifugasi merupakan tahap kritis yang digunakan untuk memisahkan komponen darah seluler dari plasma. Metode sentrifugasi menggunakan alat yang disebut *refrigerated centrifuge*. Prinsip pemisahan dengan sentrifugasi adalah berdasarkan berat jenis masing-masing sel darah yang berbeda-beda. Berat jenis sel darah merah yang paling besar berada di paling bawah dan plasma yang paling ringan berada di paling atas, sedangkan trombosit dan leukosit berada di lapisan antara sel darah merah dan plasma. Untuk itu diperlukan kantong berganda apabila akan mengolah *Whole Blood* (WB) menjadi lebih dari 1 produk komponen darah untuk mencegah kontaminasi bakteri (Permenkes, 2015; Modul Pelatihan Pelayanan Darah, 2021).

Tabel 2.1 Berat jenis komponen darah

Komponen	Berat Jenis
<i>Whole Blood</i> (WB)	1.055
<i>Packed Red Cells</i> (PRC)	1.090
Plasma	1.030
Trombosit	1.032

Sumber:Modul Pelatihan Pelayanan Darah (2021)

3. Komponen Darah *Packed Red Cell* (PRC)

PRC dibuat dari WB dengan sentrifugasi untuk mengurangi volume transfusi. Isi utama dalam sel darah merah pekat adalah eritrosit. PRC masih mengandung leukosit, trombosit, dan plasma dalam jumlah sedikit. Darah merah pekat mengandung nilai hematokrit 70%. Temperatur simpan $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. PRC berguna untuk meningkatkan jumlah eritrosit, peningkatan kadar hemoglobin (Hb), dan hematokrit (Ht). Peningkatan Hb dan Ht post transfusi PRC sama dengan peningkatan Hb dan Ht pada WB. Sediaan sel darah merah yang terbentuk tetap memiliki semua kapasitas mengangkut oksigen semula tanpa banyak plasma yang mengencerkan efek terapeutiknya. Hal ini terutama penting untuk pasien dengan anemia kronis, gagal jantung kongestif atau orang lain yang mengalami kesulitan mengatur volume darahnya. PRC lebih efektif dibandingkan WB dalam menyediakan kapasitas mengangkut oksigen dan meningkatkan hematokrit pasien (Maharani.dan Noviar, 2018; Kiswari,2014; Permenkes, 2015)

Seperti darah lengkap, sel darah merah dengan *Citrate Phosphate Dextrose-adenin* (CPD-A) yang disimpan dalam lemari pendingin memiliki waktu simpan 35 hari. Dengan pemakaian larutan antikoagulan aditif (*Aditif Solution-ASI, Adsol dan nutricel*), waktu simpan dapat diperlama menjadi 42 hari (Maharani dan Noviar, 2018).

Konsentrasi eritrosit merupakan terapi pilihan untuk orang yang mengalami penurunan kapasitas mengangkut oksigen simptomatik akibat anemia akut atau kronis. Konsentrat eritrosit harus digunakan hanya apabila individu mengalami gejala yang digunakan untuk meningkatkan hematokrit ke suatu keadaan tertentu (Maharani dan Noviar, 2018).

*Skema pembuatan *packed red cells* terlampir.

4. Komponen darah merah pekat miskin leukosit/PRC *leukodepleted* (PRC-LD)

Isi utama darah merah pekat miskin leukosit adalah eritrosit. Temperatur simpan $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Lama simpan selama 24 jam dengan sistem terbuka, sedangkan dengan metode tertutup lama simpannya sama dengan darah lengkap asal. Berguna untuk meningkatkan jumlah eritrosit pasien yang sering memerlukan transfusi darah dan mengurangi reaksi panas dan alergi. Satu unit sel darah merah biasanya mengandung 10^9 leukosit.

PRC-LD adalah komponen darah dengan jumlah leukosit yang sudah dikurangi menurut standar PMK Nomor 91 tahun 2015 menjadi $< 1 \times 10^6$ per unit. Ada beberapa metode yang digunakan, antara lain : metode pencucian PRC dengan salin, metode sentrifugasi dan penghilangan *buffy coat*, metode pembekuan dan degliserolisasi, serta metode filtrasi. Metode pencucian PRC dapat menurunkan jumlah leukosit menjadi 10^7 per unit, metode sentrifugasi dan penghilangan *buffy coat* menurunkan jumlah leukosit menjadi 10^8 per unit, metode pembekuan dan degliserolisasi dapat menurunkan jumlah leukosit menjadi $10^6 - 10^7$ per unit, sedangkan metode filtrasi dapat menurunkan jumlah leukosit menjadi $< 1 \times 10^6$ per unit.

Beberapa indikasi penggunaan produk darah PRC-LD adalah untuk mencegah reaksi demam non hemolitik/*Febrile Non Hemolitik Transfusion Reaction* (FNHTR), alergi, *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI), aloimunisasi HLA dan pencegahan penularan *Cytomegalovirus* (CMV) melalui transfusi darah pada wanita hamil, transfusi pada pasien kelainan darah, pasien yang akan melakukan transplantasi autologus atau alogenik hemopoetik stem sel dan pasien transplantasi organ. Komponen sel darah merah yang sudah dicuci diindikasikan untuk pasien dengan defisiensi IgA yang pernah mengalami reaksi anafilaktoid terhadap plasma.

(Maharani, Noviar, 2018)

*Skema pembuatan *packed red cells leukodepleted* terlampir.



Sumber: <http://grepcorediamond.com.ph>

Gambar 4.2 Kantong dan Filter *Leukodepleted*

5. Reaksi Transfusi Imun

Reaksi transfusi imun adalah semua jenis reaksi yang terjadi pada pasien saat proses transfusi dan setelah transfusi. Reaksi tersebut, terjadi melalui mekanisme imun tubuh, melibatkan antigen (Ag) dan antibodi (Ab). Reaksi imun yang terjadi mengakibatkan timbulnya gejala klinis pada pasien. Gejala klinis yang timbul bervariasi, mulai dari gejala ringan sampai berat dan bersifat akut atau tunda.

a. Reaksi imun akut yang disebabkan oleh leukosit adalah sebagai berikut:

1) *Febrile Non Hemolytic Transfusion Reaction* (FNHTR)

FNHTR merupakan reaksi transfusi dengan gejala klinis yang ditimbulkan berupa demam dan tidak diikuti dengan reaksi hemolisis sel darah merah. Reaksi FNHTR terjadi karena dilepaskannya sitokin dari sel leukosit. Pelepasan sitokin dari sel leukosit dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu:

- a) Sel leukosit donor yang dapat mengaktivasi sistem imun pasien, sehingga leukosit pasien menghasilkan dan melepaskan sitokin.
- b) Reaksi antara Ab leukosit pada plasma pasien dengan komponen darah donor yang mengandung Ag leukosit (HLA/HNA) yang sesuai. Ab akan bereaksi dengan leukosit membentuk Ag-Ab dan menyebabkan dilepaskannya sitokin.
- c) Sitokin dilepaskan oleh leukosit selama proses penyimpanan komponen darah.

Sitokin yang dilepaskan melalui berbagai mekanisme tersebut akan merangsang hipotalamus, sehingga pasien merasakan demam. FNHTR terjadi jika terdapat kenaikan suhu tubuh $> 1^{\circ}\text{C}$ pada saat atau selama 24 jam paska transfusi yang disertai dengan gejala menggigil, demam, sakit kepala, nyeri otot. Selain itu, pasien dapat menderita hipotensi, muntah dan pernapasan terganggu.

2) Alergi

Reaksi alergi merupakan jenis reaksi transfusi yang cukup sering terjadi. Reaksi ini terjadi karena berbagai unsur yang bertindak sebagai alergen yang dapat mengaktifkan sel mast maupun basofil. Mekanisme terjadinya reaksi alergi yang disebabkan oleh leukosit disebut sebagai *allergen independent pathway*. Mekanisme alergen berupa *biological response modifiers* (BRMs) yaitu sitokin yang dihasilkan selama proses penyimpanan komponen darah. BRMs dapat terikat langsung ke reseptor (FcRs) sel mast maupun basofil, sehingga sel teraktivasi.

Pelepasan substansi karena adanya aktivasi sel mast, yaitu histamin akan menyebabkan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) yang ditandai dengan warna kulit kemerahan. Gejala klinis lainnya yang dapat dirasakan pasien adalah gatal, pembengkakan pada area wajah, termasuk bibir atau mulut. Jika kondisi semakin parah, pasien dapat kesulitan bernapas. Reaksi alergi biasanya terjadi pada saat transfusi atau satu jam setelahnya.

3) *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI)

TRALI merupakan reaksi transfusi yang dapat membahayakan jiwa pasien, hal ini disebabkan karena organ yang diserang adalah paru-paru, sehingga pasien mengalami sulit napas. Gejala klinis, biasanya terjadi pada kisaran 6 jam selama proses transfusi.

TRALI disebabkan oleh Ab terhadap leukosit (anti-HLA) atau Ab terhadap neutrofil (anti-HNA) pada plasma donor. Ab yang berasal dari donor diperoleh dari riwayat paparan Ag sebelumnya pada donor, yang disebabkan donor pernah transfusi darah

sebelumnya atau donor mempunyai riwayat melahirkan beberapa kali (wanita multipara).

Ab yang terdapat di plasma dapat mengaktivasi neutrofil pasien pada saat ditransfusikan. Sel neutrofil bermigrasi ke paru-paru dan menempel pada bagian kapiler paru, serta melepaskan berbagai macam substansi, seperti enzim proteolitik, oksigen yang bersifat radikal bebas. Pelepasan berbagai macam substansi tersebut akan merusak sel endotel kapiler paru yang berakibat pada kebocoran kapiler, sehingga cairan dan protein akan keluar menuju alveoli dan berakibat pembengkakan pada paru-paru. Gejala klinis yang timbul pada pasien berupa demam, hipotensi, sesak napas, penurunan tekanan oksigen di dalam tubuh. Pada kondisi ini, pasien membutuhkan suplai oksigen.

b. Reaksi imun tunda yang disebabkan oleh leukosit adalah sebagai berikut:

1) Aloimunitisasi

Reaksi komplikasi jangka panjang karena transfusi, salah satunya adalah reaksi aloimunitisasi yaitu terbentuknya Ab terhadap paparan dengan Ag leukosit sebelumnya. Reaksi aloimunitisasi biasanya terjadi pada pasien yang mendapat beberapa kali transfusi darah.

Gejala klinis yang timbul, umumnya tidak terlalu parah, seperti demam dan penurunan konsentrasi Hb. Untuk deteksi ada tidaknya reaksi aloimunitisasi, dapat dilakukan pemeriksaan Coomb's test maupun skrining dan identifikasi Ab.

2) *Transfusion-Associated Graft vs Host Disease (TA-GVHD)*

Reaksi ini cukup jarang terjadi pada transfusi, namun dapat bersifat fatal. Reaksi yang terjadi adalah limfosit T donor yang memicu sistem imun pasien. Sel limfosit donor dikenali sebagai substansi asing oleh sistem imun pasien, sehingga sel limfosit yang ditransfusikan dihancurkan di dalam tubuh pasien. Terdapat tiga faktor yang dapat mempengaruhi reaksi ini, yaitu: status imun

pasien, kecocokan HLA antara donor dan pasien, dan berapa banyak sel T yang teraktifkan karena proses transfusi.

Reaksi TA-GVHD seringkali tidak dikenali dan salah diagnosis dengan reaksi sepsis atau reaksi pengobatan. Gejala klinis terjadi 1-6 minggu setelah transfusi, yaitu berupa: diare, sakit pada bagian perut, mual dan muntah. Jika organ hati terkena, maka terjadi peningkatan konsentrasi bilirubin. Warna kulit kemerahan jika reaksi mempengaruhi kulit. Reaksi yang paling fatal terjadi, jika melibatkan sumsum tulang.

6. Pencegahan Reaksi Transfusi Imun

Upaya yang dilakukan untuk pencegahan reaksi transfusi dimulai dari pengambilan donor, kontrol kualitas komponen darah yang akan diberikan ke pasien sampai dengan proses distribusi darah ke pasien. Setiap proses yang dilakukan harus terstandar dengan baik dan dikontrol.

Reaksi transfusi hemolitik tunda dapat dicegah dengan melakukan pemeriksaan pre-transfusi yang disertai dengan pemeriksaan khusus skrining dan identifikasi Ab sebelum proses transfusi dilakukan. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya allo Ab yang terbentuk karena riwayat paparan dengan Ag sel darah merah sebelumnya. Pemeriksaan harus dilakukan pada pasien yang mempunyai riwayat transfusi sebelumnya, terlebih pada pasien yang menjalani terapi transfusi rutin, seperti: penderita thalasemia. Selain itu, baik dilakukan juga pada pasien yang beresiko terpapar oleh Ag sel darah merah lain, yaitu pada pasien yang mempunyai riwayat pernah melahirkan beberapa kali (multipara). Pada pencegahan reaksi TRALI yang banyak disebabkan oleh anti-HNA dapat dilakukan dengan meminimalisir wanita dengan riwayat multipara untuk donor plasma.

Pembuatan dan pengolahan komponen darah untuk transfusi juga memegang peranan penting untuk mencegah reaksi transfusi. Reaksi FNHTR, TRALI, PTP dapat dicegah dengan memberikan komponen darah 'miskin' leukosit (*leukopoor/leukoreduced*), yaitu darah yang diproses tertentu sehingga leukosit secara efektif. Proses pengurangan

atau penyingkiran leukosit dapat dilakukan dengan proses penyaringan menggunakan filter khusus yang terdapat pada bagian selang kantong darah.

Proses penyimpanan komponen darah juga memberikan efek terhadap reaksi transfusi darah. Hal ini berkaitan dengan proses metabolisme darah selama proses penyimpanan. Tempat penyimpanan harus disesuaikan dengan suhu, kapasitas penampungan, supaya mencegah atau meminimalisir kerusakan komponen darah dan teraktivasinya berbagai substansi sel darah selama penyimpanan. Penggunaan komponen darah PRC dengan masa simpan < 14 hari dan trombosit < 2 hari dapat mengurangi efek aktivitas Ab, protein dan unsur biologis lainnya yang terdapat di dalam plasma.

Dokumentasi terhadap reaksi transfusi baik digunakan untuk mencegah reaksi transfusi pada pasien dengan kondisi khusus, yaitu: alergi pada protein plasma, reaksi aloimunisasi, dan sebagainya. Dokumentasi tersebut dapat digunakan untuk rekomendasi terhadap pemeriksaan pre-transfusi khusus seperti pemeriksaan terhadap Ab HLA untuk mencegah reaksi PTP atau pemberian komponen khusus, seperti komponen darah yang diberikan sinar radiasi untuk mencegah reaksi TA-GVHD.

7. Pengawasan Mutu Komponen Darah *Packed Red Cells* (PRC)

Pengawasan mutu merupakan fungsi kritis dari produksi komponen darah dan merupakan bukti bahwa komponen darah memenuhi spesifikasi. Namun demikian, pengawasan mutu (*Quality Control* = QC) biasanya dilakukan terhadap komponen darah final dan seringkali masalah akan teridentifikasi setelah terjadi.

Pengawasan proses merupakan kegiatan yang lebih luas yang memonitor semua proses produksi terhadap persyaratan yang ditetapkan untuk menjamin bahwa proses tetap terawasi. Hal ini memberikan suatu mekanisme untuk identifikasi masalah potensial lebih awal dan meningkatkan jaminan bahwa mutu dari komponen darah akhir akan memenuhi spesifikasi. Pengawasan proses mencakup pengawasan mutu.

Spesifikasi komponen darah merupakan persyaratan minimal untuk setiap komponen darah dan proses pengolahan harus mampu menghasilkan komponen darah yang memenuhi persyaratan. Kemampuan ini harus ditunjukkan oleh validasi proses dan dikonfirmasi dengan pengambilan sampel reguler produk komponen darah untuk pemeriksaan kendali mutu.

Tabel 2.2 Spesifikasi dan Pengawasan Mutu Komponen Darah PRC

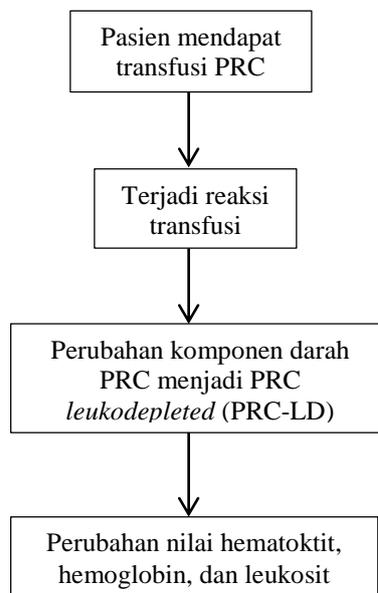
Nama Komponen	1. <i>Packed Red Cells</i> (PRC) 2. <i>Packed Red Cells Buffy Coat Removed</i> (PRC-BC) 3. <i>Packed Red Cells Leukodepleted</i> (PRC-LD)
Deskripsi dan Kandungan	Diperoleh dengan membuang sebagian besar volume plasma dari darah lengkap. 1. PRC mungkin mengandung sejumlah besar leukosit dan trombosit tergantung metode sentrifugasi 2. PRC-BCR adalah sel darah merah yang jumlah leukositnya sudah dikurangi dengan memisahkan lapisan <i>buffy coat</i> . 3. PRC-LD adalah sel darah merah yang jumlah leukositnya sebagian besar telang dibuang.
Persiapan	1. PRC: plasma dibuang dari darah lengkap setelah sentrifugasi. 2. PRC-BR: plasma dan 20 hingga 60 mL <i>buffy coat</i> dipisahkan setelah sentrifugasi. 3. PRC-LD: a. Filtrasi darah lengkap dalam waktu 48 jam setelah pengambilan darah setelah pengambilan dilanjutkan dengan sentrifugasi dan pemindahan plasma <u>ATAU</u> b. Filtrasi sel darah merah dalam waktu 48 jam setelah pengambilan

Parameter yang harus diperiksa	Dilakukan pada	Spesifikasi	Sampling	% QC yang dapat diterima
ABO, Rhesus	Semua	Penentuan golongan darah terkonfirmasi	Semua kantong	100%
Anti-HIV 1 dan 2	Semua	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	Semua kantong
Anti-HCV	Semua	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	Semua kantong
HbsAg	Semua	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	Semua kantong
Sifilis	Semua	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	Semua kantong
Volume	1. PRC dari WB 450 mL	280±50 mL	1% dari total kantong	75%

	2. PRC dari WB 350 mL	218 ₋ 39 MI	minimal 4 per bulan	
	1. PRC-LD dari WB 450 mL 2. PRC-LD dari WB 350 mL	Akan ditetapkan sesuai sistem yang digunakan	1% dari total kantong minimal 4 per bulan	75%
Hematokrit	PRC	0,65-0,75	4 kantong per bulan	75%
	PRC-BCR	0,50-0,70		
	PRC-LD	0,50-0,70		
Hemoglobin	PRC	Minimal 45 g per kantong	4 kantong per bulan	75%
	PRC-BCR	Minimal 43 g per kantong		
	PRC-LD	Minimal 40 g per kantong		
Hemolisis pada akhir masa simpan	Semua	<0,8% dari jumlah total sel darah merah	4 kantong per bulan	75 %
Jumlah leukosit	PRC-BCR	<1,2x10 ⁹ per kantong (BCR)	1% dari semua kantong minimal 10 per bulan	90%
	PRC-LD	<1x10 ⁶ per kantong (LD)		
Kontaminasi bakteri	Semua kantong (pengujian <i>surrogate</i> diperbolehkan)	Tidak ada pertumbuhan	1% dari semua kantong	Merujuk pada grafik statistik pertumbuhan bakteri

Sumber: Permenkes, 2015

A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konsep**C. Hipotesis**

H₀: Tidak ada perbedaan nilai hematokrit, hemoglobin, dan leukosit pada komponen darah PRC dan PRC *leukodepleted*.

H_a: Ada perbedaan nilai hematokrit, hemoglobin, dan leukosit pada komponen darah PRC dan PRC *leukodepleted*.

