

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

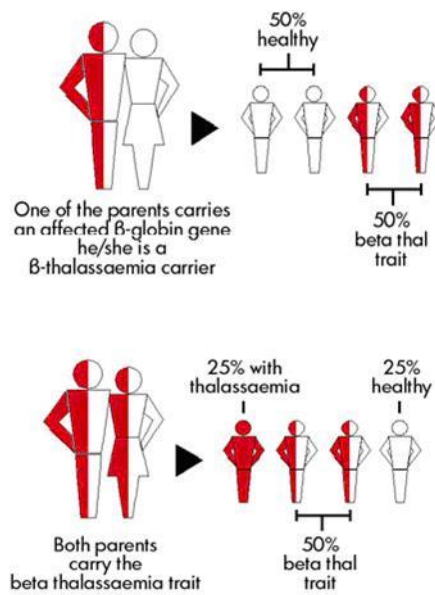
A. Tinjauan Teori

1. Thalasemia

Thalasemia didefinisikan sebagai penyakit hemolitik hereditas yang diakibatkan oleh adanya gangguan sintesis hemoglobin yang berada di dalam sel darah merah dan ditandai dengan menurun atau tidak adanya sintesis salah satu dari rantai α , β dan atau rantai globin lainnya, dimana rantai tersebut merupakan molekul normal hemoglobin utama pada manusia (Rujito, 2019). Penyakit keturunan ini memiliki gejala utama pucat, perut terlihat membesar akibat pembengkakan limpa dan hati yang jika tidak diobati dengan baik maka akan terjadi perubahan warna kulit dan bentuk tulang muka (Kemenkes, 2021).

Berdasarkan pada tidak terbentuk atau berkurangnya rantai globin $-\alpha$ atau $-\beta$ sebagai komponen penyusun utama hemoglobin normal, thalasemia dibedakan menjadi thalassemia $-\alpha$ dan thalassemia $-\beta$. Sedangkan thalasemia secara klinis dibedakan menjadi thalasemia mayor yaitu pasien memerlukan transfusi darah dan adekuat seumur hidup, thalasemia intermedia yaitu pasien yang membutuhkan transfusi darah namun tidak rutin, dan thalasemia minor/pembawa sifat yaitu pasien tanpa gejala, normal secara kasat mata (IDAI, 2016).

Penyakit thalasemia pada anak diturunkan oleh orang tua melalui gen. Apabila ibu dan ayahnya merupakan pembawa sifat atau *carier* thalasemia kemungkinan yang akan terjadi adalah 50% anak menjadi *carier* thalasemia (minor), 25% anak penyandang thalasemia mayor dan 25% lainnya hidup normal. Kemudian, orang tua terdiri dari golongan *carier* dan normal, maka kemungkinan 50% anak menjadi *carier* thalasemia lalu 50% lainnya kemungkinan anak akan normal (E. Sri & Meri, 2019)



Sumber : <https://labcito.co.id/mengenal-penyakit-thalasemia/>

Gambar 2.1 Pola Penurunan Penyakit Talasemia

a. Epidemiologi

Thalasemia merupakan penyakit dengan jumlah dan kasus kejadian paling tinggi di dunia kategori penyakit hemolitik hereditas. Daerah yang disebut dengan sabuk talasemia merupakan daerah dengan prevalensi talasemia paling banyak dijumpai, yaitu Timur Tengah, Mediterania, Semenanjung Cina, Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Kepulauan Pasifik. Secara cepat kasus talasemia meluas ke berbagai daratan seperti Eropa, Australia serta Amerika akibat dari perpindahan penduduk dan perkawinan antara kelompok-kelompok etnis yang berbeda. Secara epidemiologi, penyakit talasemia yang termasuk kelainan genetik ini terkenal sebagai penyakit monogen paling umum di dunia (Rujito, 2019).

Diperkirakan 5-7% populasi dunia merupakan pembawa gen mutasi yang mempengaruhi produksi atau fungsi molekul hemoglobin. Ini menunjukkan bahwa lebih dari 330.000 bayi yang lahir setiap tahunnya terkena dampak tersebut, dimana 17% diantaranya atau sekitar 56.000 adalah talasemia (Thalassaemia International Federation, 2021). Berdasarkan data dari Yayasan Talasemia Indonesia, insiden talasemia secara berkelanjutan terjadi peningkatan.

Pada tahun 2012 sendiri terdapat 4.896 kasus, dan pada bulan Juni Tahun 2021 data penyandang thalasemia di Indonesia meningkat menjadi 10.973 kasus (Kemenkes, 2022).

Pada peta sebaran thalasemia di Indonesia tahun 2016, Jawa Barat menduduki peringkat teratas jumlah pasien thalasemia yaitu sekitar 3.300 pasien, disusul Jakarta dengan jumlah sekitar 2.200 pasien dan Jawa Tengah dan Jogja dengan jumlah sekitar 920 pasien. Provinsi Lampung sendiri menempati urutan ke tiga jumlah pasien thalasemia di pulau Sumatera (200 pasien) setelah Aceh yaitu 300 pasien dan Sumatera Selatan dengan 231 pasien (Hematologi Onkologi IDAI, 2016)

b. Klasifikasi

Pengklasifikasian thalasemia umumnya dapat diklasifikasikan secara genetik dan klinis. Klasifikasi thalasemia menurut genetik didasarkan pada kelainan sub unit rantai globin yang terkena, yaitu:

1) Thalasemia α

Thalasemia alfa terjadi karena pada struktur hemoglobin rantai globin α mengalami penurunan atau tidak dijumpai. Status thalasemia alfa dibagi berdasarkan jumlah ketidaknormalan gen globin alfa. Kelainan utama gen alfa yaitu model mutasi delesi (-), model mutasi titik hanya terjadi pada sebagian kecil (Rujito, 2019).

Thalasemia α disebabkan mutasi pada kromosom 16. Rantai globin α yang sedikit atau tidak terbentuk sama sekali membentuk HbBart (γ_4) serta HbH (β_4). Tetramer tersebut bersifat tidak stabil dan membentuk badan inklusi yang mempercepat perusakan sel darah merah (Menkes, 2018).

2) Thalasemia β

Thalasemia β terjadi dikarenakan mutasi gen globin β yang menyebabkan menurun atau tidak terjadinya produksi rantai globin β . Tidak semua rantai globin α yang terbentuk mampu berikatan dengan rantai globin β , oleh karena itu terjadi peningkatan HbF dan HbA2. Kemudian rantai tetramer α yang tidak stabil dan mudah

terurai juga ikut terbentuk dan membentuk preispitat yang menimbulkan pecahnya sel darah merah di limpa dan perusakan pada sumsum tulang (Menkes, 2018).

Berbeda dengan thalasemia alfa yang perjalanannya sebagian besar adalah delesi, mutasi thalasemia beta karena delesi jauh lebih sedikit dibandingkan dengan *point mutation*. thalasemia β terjadi karena hilangnya rantai β (thalasemia $\beta 0$) atau berkurangnya rantai β (thalasemia $\beta +$) pada struktur globin darah. Thalasemia β menyebabkan ketidakstabilan produksi antara rantai globin α dan rantai globin β yang menyusun hemoglobin A (*Adult*). Kerusakan sintesis globin beta pada penyandang thalasemia beta mengakibatkan rantai globin alfa yang berlebih, sehingga terdapat presipitasi di dalam prekursor eritrosit di sumsum tulang dan turunannya di sirkulasi perifer (Rujito, 2019).

Berdasarkan kelainan klinisnya dengan kriteria utama pembagian berdasarkan atas gejala, tanda klinis, faktor resiko, dan jumlah transfusi darah yang dibutuhkan guna terapi suportif pasien thalasemia, thalasemia dibagi menjadi 3 yaitu:

1) Thalasemia Mayor

Keadaan klinis paling berat pada thalasemia adalah thalasemia mayor, hal tersebut dikarenakan pada 2 alel kromosom penderita terdapat kelainan gen penyandi hemoglobin. Pasien memerlukan transfusi darah dimulai pada tahun pertama pertumbuhan yaitu antara usia 6-24 bulan dan terus berlanjut seumur hidup. Frekuensi transfusi thalasemia mayor bervariasi antara dua hingga empat minggu sekali (Rujito, 2019).

2) Thalasemia Intermedia

Individu dengan thalasemia intermedia terjadi sebab terdapat kelainan pada 2 kromosom yang diturunkan dari ayah dan ibunya. Perbedaan terdapat pada gen mutan yang diturunkan. Pada thalasemia mayor diturunkan 2 gen mutan berat, sedangkan pada

thalasemia intermedia 2 gen yang diturunkan merupakan kombinasi mutan berat-ringan, atau mutan ringan-ringan.

Secara klinis thalasemia intermedia menunjukkan gejala dan tanda yang sama namun lebih ringan dari gambaran thalasemia mayor. Pasien intermedia tidak rutin dalam menjalani kebutuhan transfusi darah, terkadang hanya 3 hingga 6 bulan sekali atau 1 tahun sekali. Penyandang thalasemia intermedia dapat memperburuk keadaan menjadi mayor apabila anemia kronis tidak ditangani secara baik dan mengganggu organ lain seperti ginjal, limpa, pankreas, dan hati (Rujito, 2019).

3) Thalasemia Minor

Thalasemia minor atau pembawa mutan, pembawa sifat, atau *carier* thalasemia. *Carier* thalasemia ini tidak memperlihatkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini dapat terjadi karena hanya salah satu dari dua kromosom yang mengalami ketidaknormalan gen sehingga kontribusi dalam proses sistem hematopoiesis masih dapat dilakukan oleh gen yang normal dengan cukup baik (Rujito, 2019).

c. Patogenesis

Pada thalasemia α terdapat lebih sedikit mutasi, berbeda dengan mutasi pada β -thalasemia yang terdapat delesi gen globin, mutasi daerah promotor, penghentian mutasi dan mutasi lainnya. Penyebab utamanya adalah adanya ketidakseimbangan rantai globin. Mutasi thalasemia pada sumsum tulang dapat mengganggu pematangan sel erosit sehingga tidak efektif akibat hiperaktif sumsum tulang, dijumpai pula sedikit retikulosit dan anemia berat. Pada β -thalasemia terdapat kelebihan rantai globin α - yang relatif terhadap β - dan γ -globin; membran sel darah merah berinteraksi dengan tetramers-globin α (α_4) yang terbentuk sehingga umur hidup eritrosit menjadi lebih pendek dan mengarah ke anemia serta peningkatan produksi erythroid. Rantai γ -globin dan δ -globin diproduksi dalam jumlah yang normal. Produksi normal pada γ -globin menyebabkan peningkatan Hb F (γ_2

α_2), sedangkan rantai δ -globin normal dapat meningkatkan Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) di β -Thalasemia.

Pada α -thalasemia globin rantai α lebih sedikit dan kelebihan pada rantai β - serta γ -globin. Kelebihan rantai menyebabkan terbentuknya Hb Bart (γ_4) dalam kehidupan janin dan Hb H (β_4) setelah lahir. Tetramers yang tidak normal ini tidak mematikan namun dapat mengakibatkan hemolisis ekstravaskular (Tita & Heru, 2018).

d. Gejala Klinis

Setiap individu thalasemia akan memiliki gejala yang berbeda, tergantung pada tingkat keparahan dan tipe yang dialami. Berikut merupakan penyebab timbulnya gejala pada penyandang thalasemia:

- 1) Adanya hemolisis, yaitu kerusakan atau lisisnya eritrosit akibat gangguan integritas membran eritrosit sehingga terjadi pelepasan hemoglobin.
- 2) Matinya eritrosit yang dalam sumsum tulang yang dalam perkembangan. Hal tersebut disebabkan oleh tumpukan rantai α yang berlebih.
- 3) Terjadi anemia berat yang disebabkan Kedua hal diatas dan memungkinkan muncul gejala lainnya

Gejala thalasemia yang umum ditemukan antara lain sebagai berikut:

- 1) Pucat yang tak kunjung membaik (kronis)
- 2) Tampak kuning
- 3) Mudah sakit dan lelah (terutama infeksi)
- 4) Sering pusing
- 5) Tidak memiliki nafsu makan
- 6) Sulit konsentrasi
- 7) Mudah marah
- 8) Sesak napas
- 9) Memiliki riwayat transfusi berulang (jika sudah pernah mendapatkan transfusi sebelumnya)
- 10) Pubertas terlambat dibandingkan anak seusianya

Kelainan lainnya yang dapat diamati dari penyandang thalasemia yaitu:

- 1) Bentuk wajah yang mengalami kelainan (seperti tupai atau disebut *Facies cooley*)
- 2) Perut yang terlihat besar, akibat adanya pembengkakan limpa (splenomegali) dan pembesaran hati (hepatomegali)
- 3) Tubuh terlihat kurus serta perawakan lebih pendek jika dibandingkan dengan anak-anak seusianya

Keparahan dan waktu munculnya gejala bergantung pada jenis thalassemia yang diderita. Kebanyakan gejala thalassemia muncul dalam 2 tahun pertama pertumbuhan, tetapi dapat pula muncul sejak lahir (Sekriptini & Zaitun, 2019).

e. Diagnosis

Diagnosis thalassemia dibedakan atas tiga kriteria utama, yaitu kriteria klinis, laboratorium, dan DNA. Diagnosis klinis lebih fokus pada penyandang thalassemia yang ketergantungan terhadap transfusi darah, yaitu thalassemia mayor (Rujito, 2019). Umumnya manifestasi klinis thalassemia mayor sudah dapat dijumpai sejak usia 6 bulan (Menkes, 2018).

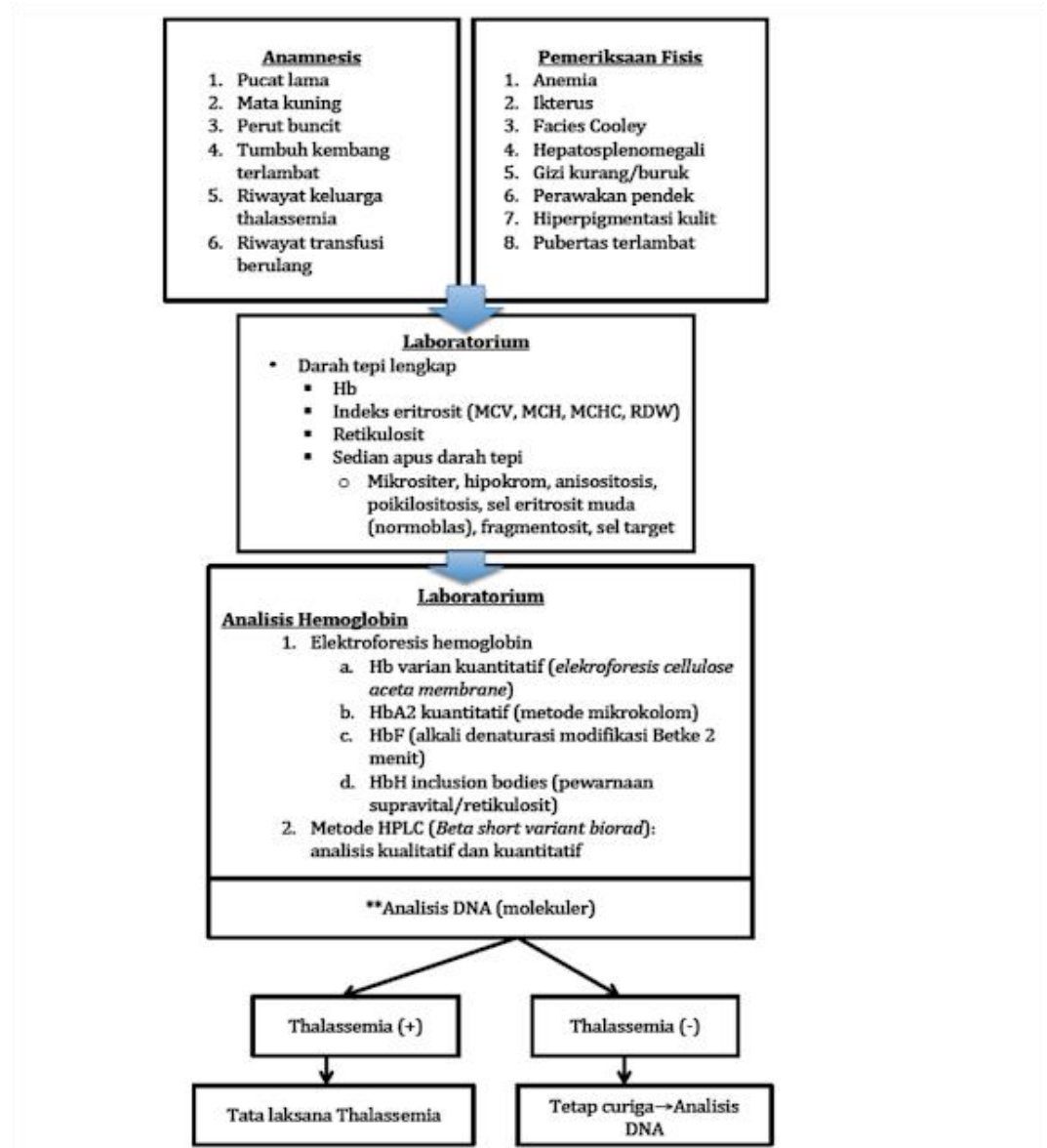
- 1) Anamnesis
 - a) Pucat kronik.
 - b) Riwayat transfusi berulang.
 - c) Riwayat thalassemia dan transfusi berulang dalam keluarga.
 - d) Perut membesar.
 - e) Etnis dan suku tertentu.
 - f) Riwayat pertumbuhan, perkembangan dan pubertas yang lebih lambat (Menkes, 2018)
- 2) Pemeriksaan Fisik
 - a) Pucat
 - b) Sklera tampak ikterik kekuningan karena kadar bilirubin yang melebihi nilai normal.

- c) *Facies cooley* dengan ciri-ciri dahi tampak menonjol, mata menyipit, jarak yang melebar antara kedua mata, maloklusi gigi, maksila hipertrofi.
 - d) Hepatosplenomegali, disebabkan oleh berlebihnya proses eritropoiesis dan pada sistem retikuloendotelial mengalami kerusakan eritrosit.
 - e) Gagal tumbuh.
 - f) Kurang gizi, perawakan pendek.
 - g) Pubertas terlambat dikarenakan deposit besi pada jaringan sehingga hormon pertumbuhan terganggu.
 - h) Hiperpigmentasi kulit, disebabkan timbunan besi berlebih (Rujito, 2019).
- 3) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada pasien thalasemia meliputi pemeriksaan darah lengkap atau DPL, *red cell distribution width (RDW)*, gambaran darah tepi, *high performance liquid chromatography (HPLC)*, retikulosit, elektroforesis hemoglobin, dan analisis DNA. Pasien thalasemia mayor dengan kondisi cukup berat biasanya dijumpai anemia dengan nilai hemoglobin <7 g/dL. Kadar MCV dan MCH yang juga diketahui dari pemeriksaan darah lengkap pasien thalasemia mayor biasanya berada pada nilai MCV 50-60 fL dan nilai MCh 12-18 pg. Aktivitas sumsum tulang yang meningkat pada penyandang thalasemia dapat diketahui dari pemeriksaan retikulosit (Menkes, 2018).

Dalam pemeriksaan darah tepi pasien thalasemia mayor ditemukan hampir semua jenis kelainan sel darah merah, antara lain anisositosis dan poikilositosis termasuk fragmentasi serta *tear drop* tampak terlihat, basophilic stippling, mikrositik hipokrom, pappenheimer body, *target cell*, dan sel darah merah dengan inti yang menunjukkan adanya defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis (Rujito, 2019).

Secara keseluruhan, alur diagnosis thalassemia dikutip dari Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia sebagai berikut:



Sumber : Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018.

Gambar 2.2 Alur Diagnosis Thalassemia

f. Tata Laksana

Penyakit thalassemia adalah salah satu penyakit dengan perawatan medis cukup lama dan membutuhkan biaya tinggi yang sejak penegakan diagnosa membutuhkan pengelolaan, utamanya ada pada

kriteria mayor yang memiliki gejala klinis anemia dan turunannya serta kemampuan kerja eritropoiesis yang tidak efektif (Rujito, 2019).

1) Transfusi Darah

Pada penyandang thalsemia transfusi darah bertujuan untuk mengoptimalkan tumbuh kembang anak dan memberikan penekanan hematopoiesis ekstramedular. Transfusi darah dilakukan setelah pemeriksaan laboratorium terbukti menderita thalassemia mayor, atau jika kondisi hemoglobin $<7\text{g/dL}$ setelah 2x pemeriksaan dalam kurun waktu >2 minggu tanpa gejala infeksi, atau pada kondisi nilai hemoglobin $>7\text{gr/dL}$ dan gagal tumbuh, dan/atau deformitas tulang dikarenakan thalassemia (Menkes, 2018).

Jumlah darah yang ditransfusikan tergantung pada kadar hemoglobin. Volume darah transfusi berkisar $10\text{-}15\text{ mL/kg/kali}$ dengan kecepatan 5 mL/kg/jam jika kadar hemoglobin sebelum transfusi $>6\text{ gr/dL}$. Sedangkan volume $2\text{-}5\text{ mL/kg/kali}$ dengan kecepatan transfusi diturunkan menjadi 2mL/kg/jam digunakan apabila berada pada kondisi hemoglobin $<6\text{ gr/dL}$, dan atau nilai hemoglobin berapa saja namun ditemukan klinis gagal jantung guna menghindari cairan berlebih. Setelah transfusi darah, nilai hemoglobin ditargetkan mencapai $>10\text{ mg/dL}$ dan tidak $>14\text{ mg/dL}$. Transfusi darah dilakukan kembali sebelum nilai hemoglobin penderita berada $<8\text{ mg/dL}$.

Reaksi imunologi setelah transfusi darah seperti reaksi alergi, reaksi yang bersifat lambat, dan reaksi hemolitik akut perlu diperhatikan. Penggunaan PRC cuci, fresh serta memastikan kembali volume darah yang dibutuhkan dapat meminimalisir reaksi alergi yang timbul (Rujito, 2019).

2) Kelasi Besi

Kebutuhan utama lainnya yang mengiringi transfusi darah adalah kelasi besi. Penumpukan besi yang tidak dapat keluar secara alami dari dalam tubuh akibat rutin transfusi perlu bantuan dari

kelator gar dapat tereksresikan keluar tubuh. Penilaian jumlah penumpukan besi pada tubuh dapat dilihat dari jumlah kantong darah yang ditransfusikan, transferin, kadar serum feritin, pengukuran besi dengan MR, biopsi hati dan feritometer.

Kemungkinan komplikasi atau efek samping pemberian kelasi besi harus diawasi. Efek samping ini bersifat individual diantaranya yaitu gangguan pertumbuhan, gangguan audiologi (telinga), reaksi alergi, dan katarak yang terjadi pada obat Deferoksamin (Rujito, 2019).

3) Suplementasi dan Nutrisi

Pasien thalasemia umumnya mengalami defisiensi nutrisi akibat proses penghancuran eritrosit yang lebih cepat, peningkatan kebutuhan nutrisi, dan morbiditas penyerta seperti kelebihan besi, diabetes, dan penggunaan kelasi besi. Idealnya pasien thalassemia menjalani analisis diet guna evaluasi asupan vitamin D, antioksidan (vitamin C dan E), kalsium, folat, serta trace mineral (kuprum/tembaga, zink, dan selenium).

Zat besi merupakan nutrien yang perlu diperhatikan pada penyandang thalasemia. Pasien thalasemia perlu menghindari makanan yang banyak mengandung zat besi atau bersifat membantu penyerapan zat besi, dan lebih sering mengonsumsi makanan yang rendah zat besi, dapat mengganggu penyerapan zat besi, atau banyak mengandung kalsium (Menkes, 2018).

4) Splenektomi

Splenektomi adalah tindakan pemotongan splen atau limpa dari tubuh yang tidak akan dilakuan apabila tranfsui rutin sejak usia dini dan berlangsung secara adekuat. Jika kebutuhan transfusi meningkat 1,5 kali lipat dibanding kebutuhan biasanya atau > 200-250 mL PRC/kg/tahun atau terjadi hipersplenisme, leukopenia dan trombositopenia, pemotongan limpa baru akan dilakukan (Rujito, 2019).

5) Transplantasi Sumsum Tulang

Transplantasi sumsum tulang (*hematopoietic stem cell transplantation/HSCT*) merupakan satu-satunya tata laksana kuratif pada thalasemia mayor. Faktor risiko mayor yang memengaruhi dilakukannya transplantasi yaitu pasien dengan terapi kelasi besi yang tidak adekuat, hepatomegali, dan fibrosis portal (Menkes, 2018).

6) Vaksinasi

Tindakan vaksinasi dilibatkan pada penanganan pasien thalasemia untuk mencegah beberapa penyakit. Vaksin Pneumokokus direkomendasikan sejak usia 2 bulan dan dilakukan kembali di usia 24 bulan pada penanganan pasien yang adekuat, serta pengulangan diberikan setiap 5-10 tahun. Transfusi rutin dapat memberikan peningkatan risiko hepatitis B. Selain itu risiko HIV juga harus diawasi dikarenakan darah yang masuk ke tubuh pasien berasal dari pendonor lain (Rujito, 2019).

2. Pemberian Transfusi Darah Pada Thalasemia

Pelayanan transfusi darah adalah upaya pelayanan kesehatan yang meliputi perencanaan, pengerahan dan pelestarian pendonor darah, penyediaan darah, pendistribusian darah, dan tindakan medis pemberian darah kepada pasien untuk tujuan penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan (Kemenkes, 2015). Menurut Sirait (2019) transfusi darah adalah suatu pemberian darah lengkap atau komponen darah seperti plasma, sel darah merah, atau trombosit melalui jalur pembuluh darah vena yang bertujuan untuk memenuhi kebutuhan klien terhadap darah sesuai dengan program pengobatan.

Pada pasien thalasemia tujuan transfusi darah untuk memkasimalkan tumbuh kembang anak dan menekan hematopoiesis ekstramedular. Pemberian transfusi dilakukan jika pasien thalasemia mayor kadar Hb mencapai kurang dari 7g/dL setelah 2x pemeriksaan dalam waktu lebih dari 2 minggu, kadar Hb >7gr/dL tanpa indikasi infeksi, gagal tumbuh, dan/atau deformitas tulang akibat thalassemia.

Hal-hal yang perlu dilakukan pemeriksaan pada transfusi pertama pasien thalasemia meliputi pemeriksaan profil besi (ferritin serum, *serum iron*, *total iron binding capacity*), pemeriksaan kimia darah berkaitan dengan pemeriksaan fungsi hati dan fungsi ginjal, pemeriksaan golongan darah, dan *bone age* (Menkes, 2018).

a. Cara Pemberian Transfusi Darah

- 1) Volume darah yang ditransfusikan tergantung pada kadar hemoglobin. Jika kondisi kadar Hb sebelum transfusi >6 gr/dL, maka volume darah yang ditransfusikan berada pada angka 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam.
- 2) Sasaran kadar Hb setelah transfusi tidak lebih dari 14-15 g/dL, kemudian pada transfusi berikutnya diharapkan nilai Hb sebelum transfusi tidak kurang dari 9,5 mg/dL. Kadar hemoglobin sebelum transfusi 9-10 g/dL mampu meminimalisir penggunaan darah berlebih dan absorpsi besi yang berasal dari saluran cerna, serta mencegah hemopoesis ekstramedular.
- 3) Apabila kadar hemoglobin kurang dari 6 gr/dL dan atau berapa saja namun ditemukan indikasi gagal jantung maka konsumsi darah yang ditransfusikan dikurangi menjadi 2-5 ml/kg/kali serta kecepatan transfusi dikurangi menjadi 2 mL/kg/jam guna meminimalisir cairan yang berlebih/*overload*.
- 4) Golongan darah donor (ABO dan Rh) harus sama dengan golongan darah resipien guna mengurangi timbulnya alloimunisasi dan jika memungkinkan menggunakan darah *leucodepleted* yang telah menjalani uji skrining *nucleic acid testing* (NAT) untuk meminimalisir tertularnya penyakit infeksi melalui transfusi.
- 5) Waktu maksimal untuk darah ditransfusikan setelah keluar dari bank darah adalah 30 menit dan harus sudah selesai ditransfusikan ke tubuh resipien maksimal 4 jam. Hal tersebut dapat dipercepat menjadi 2-3 jam apabila nilai hemoglobin resipien >6 gr/dL.
- 6) Kadar hemoglobin dinaikan secara perlahan hingga target hemoglobion 9 gr/dL. Pemberian diuretik furosemide dengan dosis

1 hingga 2 mg/kg dapat dipertimbangkan apabila resipien memiliki gangguan fungsi jantung atau bila terdapat klinis gagal jantung. Pada pasien dengan masalah jantung, kadar Hb setelah transfusi dipertahankan pada angka 10-12 g/dL.

- 7) Jarak antar serial transfusi adalah 12 jam, namun pada kondisi anemia berat jarak transfusi berikutnya dapat diperpendek menjadi 8-12 jam.
- 8) Berat badan, nilai hemoglobin pasien, serta konsumsi darah yang ditransfusikan dicatat setiap kunjungan. Data tersebut dapat dievaluasi secara berkala sebagai bahan pertimbangan untuk kebutuhan transfusi selanjutnya. Reaksi transfusi dan reaksi hemolitik yang mungkin timbul juga perlu diperhatikan (Menkes, 2018).

b. Produk Darah Yang Digunakan

Kebutuhan transfusi thalassemia mayor yang teratur perlu memperhatikan hal-hal berikut:

- 1) Penggunaan PRC leukosit (*leukodepleted*) yang sudah di uji skrining NAT sangat disarankan menggunakan produk darah yang telah dicocokkan dengan darah pasien (*Level of Evidence IIa*).
- 2) Penggunaan *pre-storage filtration* terbukti lebih baik dibandingkan dengan *bed side filtration* (*Level of Evidence IIIa*). Pada *pre-storage filtration*, leukosit disaring sebelum mengeluarkan sitokin, sehingga dapat meminimalisir reaksi transfusi *febrile non hemolytic transfusion reaction* (FNHTR) yang dapat disebabkan juga oleh adanya sitokin dalam komponen darah.
- 3) Reaksi transfusi hemolitik dapat timbul akibat penggunaan *whole blood* pada pasien dengan transfusi rutin.
- 4) Penggunaan darah donor tetap dapat dipertimbangkan untuk mengurangi resiko penyakit akibat transfusi, alloimunisasi, serta reaksi tranfusi lain jika tidak ada darah *leukodepleted* dengan skrining NAT.

- 5) Pada penyandang thalasemia idealnya menggunakan produk darah *PRC leukodepleted*, namun bila tidak ada dapat menggunakan beberapa produk tertentu seperti sel darah merah beku/*frozen (cryopreserved red cells)*, *PRC* cuci, dan donor tetap guna mengurangi komplikasi transfusi (Menkes, 2018).

c. Reaksi Transfusi

- 1) Demam Sebagai Reaksi Transfusi Non-hemolitik (*Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions/ FNHTR*)

Penggunaan *PRC leukodepleted* dapat mengurangi reaksi transfusi ini. Hal tersebut disebabkan oleh reaksi hemolitik karena produk darah terkontaminasi bakteri, alloimunisasi, dan akumulasi sitokin dan alloimunisasi.

- 2) Reaksi Alergi

Reaksi alergi dimediasi oleh IgE, biasanya disebabkan oleh protein plasma, dan dapat bereaksi ringan hingga berat. Reaksi ringan seperti gatal, urtikaria, dan ruam kemerahan, kemudian reaksi berat berupa bronkospasme, stridor, hipotensi, hingga reaksi anafilaksis. Pasien imunodefisiensi IgA dan yang memiliki antibodi IgA patut diwaspadai kemungkinan timbulnya reaksi alergi berat, untuk menghindari hal tersebut pasien defisiensi IgA dapat pula diberikan transfusi dari donor dengan defisiensi IgA juga.

- 3) Reaksi Hemolitik Akut

Reaksi hemolitik akut dapat terjadi dalam hitungan menit hingga beberapa jam pasca transfusi. Gejala yang timbul adalah menggigil, demam mendadak, nyeri tulang belakang, hemoglobinuria, sesak, serta syok. Timbulnya reaksi ini disebabkan tidak sesuai produk darah yang diberikan dengan darah pasien. Transfusi dapat segera dihentikan jika terdapat indikasi reaksi transfusi dan untuk mempertahankan volume intravaskular dapat diberikan cairan intravena. Apabila terjadi penurunan fungsi ginjal dapat diberikan diuretik, sedangkan jika terdapat koagulasi intravaskular diseminta atau KID dapat diberi heparin.

4) Reaksi Lambat Transfusi

Reaksi lambat terjadi dalam 5-14 hari pasca transfusi. Hal ini ditandai dengan anemia tiba-tiba, malaise, dan ikterik (kekuningan). Alloantibodi yang tidak terdeteksi atau adanya antibodi baru yang terbentuk dapat menyebabkan reaksi transfusi ini.

5) Anemia Hemolitik Autoimun

Anemia hemolitik autoimun merupakan komplikasi serius akibat transfusi darah. Pada pemeriksaan awal, darah yang diberikan dapat kompatibel, namun umur eritrosit sangat pendek dan nilai hemoglobin turun di bawah standar nilai Hb sebelum transfusi biasanya dapat menyebabkan reaksi transfusi ini. Destruksi darah terjadi pada darah pasien dan donor serta evaluasi serologi menunjukkan reaksi antigen-antibodi luas. Kondisi ini dapat diatasi dengan pemberian steroid, agen immunosupresan, dan immunoglobulin intravena.

6) *Transfusion-related Acute Lung Injury*

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) termasuk komplikasi berat yang dapat terjadi karena antibodi anti-HLA atau anti-neutrofil. Komplikasi ini terjadi dalam jangka waktu 6 jam pasca transfusi, ditandai oleh demam, dispneu, hipotensi dan takikardia. Pemberian steroid, oksigen, diuretik, menjadi tata laksana TRALI yang bersifat suportif, pada kondisi yang berat diperlukan ventilasi mekanik.

7) *Transfusion-induced Graft-versus-host Disease*

Transfusion-induced graft-versus-host disease (TI-GVHD) disebabkan oleh adanya limfosit hidup dalam darah donor. Reaksi terjadi dalam 1-4 minggu pasca transfusi, ditandai dengan ruam, demam, diare, disfungsi hati, dan pansitopenia akibat kegagalan sumsum tulang. TI-GVHD dapat dicegah dengan menghindari donor haploidentikal atau anggota keluarga.

8) *Transfusion-associated Circulatory Overload*

Transfusion-associated circulatory overload (TACO) terjadi karena disfungsi jantung atau karena pemberian transfusi yang terlalu cepat. TACO ditandai dengan sesak dan takikardia, sedangkan foto toraks menunjukkan adanya edema pulmonal. Tata laksana ditujukan untuk mengurangi volume darah dan meningkatkan fungsi jantung.

9) Transmisi Agen Infeksius

Transfusi darah dapat menularkan agen infeksius seperti virus, bakteri, dan parasit. Hal tersebut masih dapat terjadi karena jenis dan jumlah pemeriksaan untuk mendeteksi patogen terbatas, beberapa alat tes yang tidak spesifik, dan munculnya agen infeksius baru (Menkes, 2018)

3. Uji Silang Serasi (*Crossmatch*)

Transfusi darah adalah penyaluran darah atau komponen darah dari individu lain ke sistem peredaran darah individu lainnya (Sirait, 2019). Pemeriksaan golongan darah ABO, rhesus, dan uji silang serasi (*crossmatch*) perlu dilakukan sebelum transfusi agar transfusi darah tidak menimbulkan reaksi pada penerima. Meskipun golongan darah donor dan resipien sama, hasil uji silang serasi tetap dapat menunjukkan ketidakcocokan (inkompatibilitas), oleh karena itu perlu dilakukan analisis penyebab ketidakcocokan pada uji silang serasi antara darah donor dan pasien (Saraswati & Prasetyawati, 2019).

a. Definisi

Uji silang serasi (*crossmatching*) merupakan salah satu pemeriksaan pre-transfusi yang dilakukan untuk memastikan bahwa dalam serum pasien/donor tidak ada antibodi yang bereaksi dengan sel darah donor/pasien setelah ditransfusikan (Ahmat Aboussakine & Sankhala, 2021). Menurut standar dari *American Association of Blood Bank* (AABB), *crossmatching* didefinisikan sebagai suatu pemeriksaan menggunakan metode yang mampu menunjukkan inkompatibilitas sistem ABO dan adanya antibodi signifikan terhadap antigen eritrosit

serta menyertakan pemeriksaan antiglobulin (Mulyantari & Sutirta, 2016).

b. Tujuan

Uji pra transfusi memiliki tujuan untuk meminimalisir terjadinya stimulasi produksi antibodi eritrosit baru dan menjamin sel darah merah yang ditransfusikan sesuai dengan antibodi dalam plasma pasien atau tercapainya kompatibilitas (Saraswati & Prasetyawati, 2019). Menurut Sirait (2019) uji silang serasi terdapat tiga fungsi yaitu memastikan tipe ABO dan Rh, mendeteksi antibodi pada golongan darah lain, dan mendeteksi antibodi dalam titer rendah atau yang tidak mudah menggumpal.

c. Prinsip

Dasar prinsip pemeriksaan *crossmatch* adalah mencampurkan sel darah donor dengan plasma resipien akan terjadi reaksi aglutinasi apabila antigen dalam sel eritrosit donor tidak cocok dengan antibodi dalam plasma/serum penerima. Prosedur dalam uji silang serasi ada 2 yaitu mayor dan minor. Uji mayor ditujukan untuk melihat reaksi antar plasma penerima dan eritrosit donor guna mendeteksi antibodi penerima yang dapat melisiskan sel darah merah donor. Uji silang minor untuk melihat reaksi antara eritrosit penerima dengan serum donor (Maharani & Noviar, 2018).

d. Metode

1) Uji Silang Serasi Metode Tabung

Uji silang serasi menggunakan tabung dapat digunakan untuk uji silang mayor maupun minor. *Crossmatch* mayor digunakan untuk mereaksikan antara serum resipien dengan sel eritrosit donor, sedangkan *crossmatch* minor digunakan untuk mereaksikan antara plasma donor dengan sel eritrosit resipien. Prinsip metode tabung ini adalah pencampuran sel eritrosit donor dengan serum resipien (mayor) dan pencampuran sel eritrosit resipien dengan serum donor (minor) pada bovine albumin 22% kemudian terjadi aglutinasi atau gumpalan dan hemolisis akan menunjukkan ketidakcocokan

golongan darah. Serum dan sel eritrosit lalu selama 15 menit akan dilakukan inkubasi guna melekatkan antibodi pada permukaan sel, kemudian diberikan penambahan serum antiglobulin yang jika resipien memiliki antibodi terhadap eritrosit pendonor maka dapat terjadi gumpalan (Maharani and Noviar, 2018).

Tiga fase uji *crossmatch* metode konvensional dilakukan bertujuan guna menemukan ada tidaknya antibodi komplit (IgM) atau antibodi inkomplit (IgG) dapat menyebabkan ketidakcocokan (inkompatibel) dalam uji silang serasi. Fase I yaitu fase suhu kamar (20°C - 25°C) di dalam medium saline, tujuannya untuk mendeteksi adanya antibodi komplet seperti *anti-Lewis*, Anti-P1, anti-A, anti-B, anti-H, anti-M, dan anti-N yang memiliki sifat *cold antibody*. Fase II yaitu fase yang menggunakan *medium bovine albumin* untuk inkubasi 37°C guna mengetahui adanya beberapa antibodi sistem rhesus seperti anti-C, anti-D, anti-E, serta antibodi lain seperti *anti-Kell*, *anti-Lewis*, dan *anti-Duffy*. Kemudian, fase III yaitu fase *antiglobulin test* (AHG) dimana dalam fase ini antibodi inkomplet yang telah diikat oleh sel eritrosit pada fase II akan ditambahkan Coombs serum dan beraglutinasi dengan baik jika hasil positif (Maharani and Noviar, 2018).

2) Uji Silang Serasi Metode Gel Test

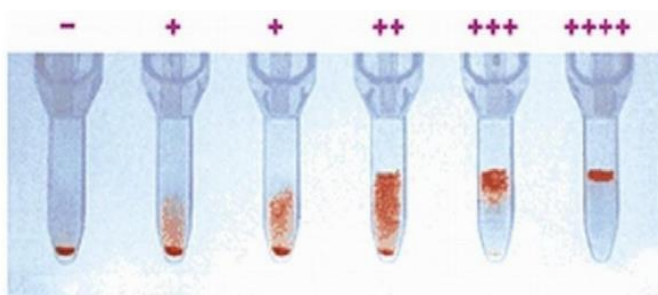
Prosedur pemeriksaan *crossmatch* dengan metode gel test dilakukan dengan pembuatan suspensi sel darah donor juga sel darah pasien dengan menambahkan 500 μl larutan *Low Ionic Strength Solution* (LISS) dengan 5 μl darah donor maupun pasien. Langkah awal metode gel pada pemeriksaan *crossmatch* ini yaitu menyiapkan *ID Gel Card*, lalu pada *ID Liss/Gel Card* diberi identitas resipien dan dibuka penutup *Gel Card* (aluminium foil). Berikut merupakan isi dari masing-masing microtube:

- a) *Microtube I* (mayor): 25 μL plasma resipien + 50 μL suspensi sel darah merah donor.

- b) *Microtube* II (minor) : 25 μ L plasma donor + 50 μ L suspensi sel darah merah resipien.
- c) *Microtube* III (autokontrol) : 50 μ L suspensi sel resipien 1% + 25 μ L plasma resipien.

Kemudian ID *Gel Card* di inkubasi selama 15 menit pada suhu 37° C kemudian putar pada ID centrifuge 1000 rpm selama 10 menit dan baca hasil (Maharani and Noviar, 2018).

Hasil uji silang serasi (*crossmatch*) dapat diinterpretasikan sebagai berikut:



Sumber : slideToDoc.com/pemeriksaanlaboratoriumsebelumtransfusidarahanpadareaksi/Ervida/2012

Gambar 2.3 Interpretasi Hasil Uji Silang Serasi (*crossmatch*)

Keterangan gambar :

- (4+) : Aglutinasi sel darah merah membentuk garis di atas microtube gel.
- (3+) : Aglutinasi sel darah merah kebanyakan berada di atas setengah dari Microtube gel.
- (2+) : Aglutinasi sel darah merah terlihat di sepanjang microtube gel.
- (1+) : Aglutinasi sel darah merah berada di bawah setengah dari microtube
- (-) : Aglutinasi semua sel darah merah lolos di bagian bawah microtube gel (SPO PMI, 2019).

Penyebab dan penanganan ketidakcocokan hasil uji silang serasi (*crossmatch*) terdapat dalam gambar berikut:

Hasil <i>Crossmatching</i>	Kemungkinan Penyebab	Penanganan
Mayor positif, minor negatif, autokontrol negatif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Golongan darah ABO pasien atau donor salah 2. Serum Pasien kemungkinan mengandung antibodi ABO 3. Terdapat <i>alloantibody</i> dalam serum pasien yang bereaksi dengan eritrosit donor 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Periksa ulang dengan darah ABO dan konfirmasi ketepatan identitas pasien 2. Lakukan pemeriksaan subgroup, telusuri riwayat transfusi dan transplantasi pada pasien 3. Lakukan skrining dan identifikasi antibodi pada serum pasien dan ulang <i>crossmatch</i> dengan unit darah yang tidak mengandung antigen yang sesuai dengan antibodi yang ditemukan. Bila skrining dan identifikasi antibodi tidak bisa dilakukan <i>crossmatch</i> ulang dengan beberapa unit darah donor yang lain sampai didapatkan mayor negatif.
Mayor positif, minor positif, autokontrol negatif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Darah donor kemungkinan dengan <i>Direct Coomb's test</i> (DCT) positif 2. Adanya <i>alloantibody</i> dalam serum pasien yang bereaksi dengan eritrosit donor 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan pemeriksaan <i>Direct Coomb's test</i> donor, bila positif ganti darah donor 2. Lakukan skrining dan identifikasi antibodi pada serum pasien dan ulang <i>crossmatch</i> dengan unit darah yang tidak mengandung antigen yang sesuai dengan antibodi yang ditemukan. Bila skrining dan identifikasi antibodi tidak bisa, pemeriksaan dirujuk atau lakukan <i>crossmatch</i> ulang dengan beberapa unit darah donor yang lain.
Mayor negatif, minor positif, autokontrol positif.	Kemungkinan terdapat autoantibodi dalam eritrosit pasien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan DCT pada pasien, bila positif, hasil positif pada <i>crossmatch</i> minor dan autokontrol berasal dari autoantibodi 2. Apabila derajat positif pada minor sama atau lebih kecil dibandingkan dengan derajat positif pada autokontrol atau DCT, darah boleh dikeluarkan 3. Apabila derajat positif pada minor lebih besar

		dibandingkan derajat positif pada autokontrol atau DCT, darah tiak boleh dikeluarkan. Ganti darah donor, lakukan <i>crossmatch</i> lagi sampai ditemukan positif pada minor sama atau lebih kecil dibanding autokontrol atau DCT.
Mayor negatif, minor positif, autokontrol negatif.	Kemungkinan terdapat antibodi ireguler dalam serum atau plasma donor	Lakukan skrining dan identifikasi antibodi pada serum atau plasma donor atau ganti dengan darah donor yang lain, lakukan <i>crossmatch</i> lagi sampai didapatkan minor negatif.
Mayor Positif minor positif, autokontrol positif.	Kemungkinan terdapat autoantibodi dan <i>alloantibody</i> dalam serum pasien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan autoadsopsi pada serum pasien untuk membuang autoantibodi dan lakukan <i>crossmatch</i> ulang dengan serum pasien yang sudah diautoadsopsi 2. Lakukan DCT pada pasien, apabila positif, bandingkan derajat positif DCT dengan minor, apabila derajat positif minor sama atau lebih rendah dari DCT, maka positif pada minor dapat diabaikan, artinya positif tersebut berasal dari autoantibodi 3. Sedangkan positif pada mayor, disebabkan adanya antibodi ireguler pada serum pasien, lakukan skrining antibodi atau ganti dengan darah donor baru sampai ditemukan hasil mayor negatif.

Sumber : Mulyantari & Sutirta, 2016

Gambar 2.4 Penyebab dan Penanganan Inkompabilitas

4. Penyebab Inkompabilitas Uji Silang Serasi (*Crossmatch*) Pada Pasien Thalasemia Mayor

Thalassemia adalah penyakit langka yang memiliki kelainan pada darah dan membuat penderitanya mengalami anemia parah serta memiliki resiko pembengkakan hati juga limpa. Penderita thalassemia seumur hidupnya membutuhkan transfusi darah dikarenakan tidak terproduksinya sel darah merah dengan baik (Wara S & Firdausu, 2020). Penderita

dengan transfusi darah yang sering, memiliki kemungkinan terbentuknya alloantibodi lebih dari satu, akibatnya resipien akan sulit mendapatkan kecocokan darah (Gantini dkk, 2019).

Alloantibodi terbentuk dari alloimunisasi yang terjadi akibat masuknya antigen yang tidak dimiliki seseorang (aloantigen) memasuki sirkulasi darahnya (Perwitasari dkk, 2017). Pembentukan alloantibodi ini melibatkan sel B pada sistem imun sehingga menghasilkan antibodi yang spesifik. Darah donor yang direaksikan dengan darah resipien akan dilisis oleh alloantibodi resipien yang dapat mengganggu hasil uji silang serasi dan menimbulkan inkompabilitas pada hasil uji. Selain mengganggu pemeriksaan uji silang serasi, alloantibodi juga dapat menyebabkan reaksi transfusi hemolitik sehingga target transfusi tidak tercapai dan berakibat peningkatan frekuensi transfusi, serta dapat mempersingkat usia sel darah merah donor (Perwitasari dkk, 2017).

B. Kerangka Konsep

