

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Transfusi Darah

Transfusi darah merupakan proses pemindahan darah lengkap atau komponen darah dari seorang yang sehat (pendonor) kepada pasien/resipien yang membutuhkan, berdasarkan gejala serta keadaan yang mendesak. Transfusi darah merupakan salah satu bagian pengobatan yang sangat berpengaruh dalam penatalaksanaan penanganan pasien. Pemberian transfusi darah wajib berpedoman pada prinsip bahwa manfaat yang diperoleh bagi pasien jauh lebih besar dengan resiko yang minimal atau bahkan tanpa resiko yang akan diterima oleh pasien/resipien (Mulyantari et al, 2016).

Proses transfusi darah harus memenuhi persyaratan yaitu aman bagi penyumbang darah dan bersifat pengobatan bagi resipien. Transfusi darah bertujuan memelihara dan mempertahankan kesehatan donor, memelihara keadaan biologis darah atau komponen-komponennya agar tetap bermanfaat, memelihara dan mempertahankan volume darah yang normal pada peredaran darah, mengganti kekurangan komponen seluler atau kimia darah, meningkatkan oksigenasi jaringan, memperbaiki fungsi hemostatis, tindakan terapi kasus tertentu (Mulyantari et al, 2016).

Ada 5 indikasi umum transfusi darah adalah sebagai berikut :

- 1) Kehilangan darah akut, bila 20–30% total volume darah hilang dan perdarahan masih terus terjadi.
- 2) Anemia berat.
- 3) Syok septik, apabila cairan Terapi Interavena (IV) tidak mampu mengatasi gangguan sirkulasi darah dan sebagai tambahan dari pemberian antibiotik.
- 4) Memberikan plasma dan trombosit sebagai tambahan faktor pembekuan, karena komponen darah spesifik yang lain tidak ada.
- 5) Transfusi tukar pada neonatus dengan ikterus berat (Viveronika, 2017).

Transfusi harus diberikan atas indikasi yang kuat dengan persiapan baik. Salah satu persiapan yang harus dilakukan sebelum transfusi adalah uji kompatibilitas, diantaranya terdiri dari pemeriksaan golongan darah (ABO dan Rhesus), skrining antibodi, serta reaksi silang (*crossmatch*). Uji kompatibilitas bertujuan untuk mencegah reaksi transfusi hemolitik yang dimediasi imun, dibutuhkan pemahaman yang baik tentang antigen yang diekspresikan eritrosit pada donor dan resipien sebelum transfusi (Purwati, 2018).

a. Unit Transfusi Darah Rumah Sakit (UTDRS)

Unit Tranfusi darah (UTD) adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pendonor darah, penyediaan darah dan pendistribusian darah. Berdasarkan tingkatannya, Unit Transfusi Darah (UTD) terdiri atas :

- 1) Tingkat Nasional
- 2) Tingkat Provinsi
- 3) Tingkat Kabupaten/Kota

Berdasarkan kemampuan pelayanan, Unit Transfusi Darah (UTD) sebagaimana dimaksud pada tingkatannya terdiri atas :

- 1) Kelas Utama
- 2) Kelas Madya
- 3) Kelas Pratama

Unit Transfusi Darah Rumah Sakit (UTDRS) memiliki tugas menyusun perencanaan kebutuhan darah, melakukan pengerahan dan pelestarian pendonor darah, melakukan penyediaan darah dan komponen darah, melakukan pendistribusian darah, melakukan pelacakan penyebab reaksi transfusi atau kejadian ikutan akibat transfusi darah, melakukan pemusnahan darah yang tidak layak pakai, menyediakan darah pendonor, melakukan pembinaan teknis dan pemantauan kualitas pelayanan darah tingkat kabupaten/kota, menyelenggarakan pendidikan dan pelatihan, pusat rujukan tingkat provinsi untuk pelayanan transfusi darah yang melayani rujukan pemeriksaan, rujukan pengetahuan, rujukan informasi dan data, pusat

penelitian dan pengembangan dalam teknologi transfusi darah untuk penerapan yang sesuai dengan kebutuhan setempat dan koordinator sistem jejaring penyediaan darah pada provinsi atau wilayah binaan (Permenkes, 2015).

Unit Transfusi Darah Rumah Sakit/UTDRS memiliki kemampuan pelayanan :

- 1) Melakukan uji saring darah terhadap Infeksi Menular Lewat Transfusi Darah (IMLTD) dengan *Chemiluminescence Immune Assay* (ChLIA /*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay* (ELISA), rapid test, dan slide test malaria untuk daerah endemis.
- 2) Melakukan uji golongan darah ABO dan rhesus serta uji silang serasi metode slide/tabung gel.
- 3) Mengolah sekurang-kurangnya 50% dari *Whole Blood* (WB) menjadi komponen darah.
- 4) Memproduksi jenis komponen darah *Whole Blood* (WB), *Packed Red Cell* (PRC) dan *Thrombocyte Concentrate* (TC).

b. Pelayanan Darah

Pelayanan transfusi darah adalah upaya pelayanan kesehatan meliputi perencanaan, pengarahan dan pelestarian pendonor darah, penyediaan darah, pendistribusian darah dan tindakan medis pemberian darah kepada pasien untuk tujuan penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan (Permenkes, 2015).

Darah dan produk darah memegang peranan penting dalam pelayanan kesehatan. Ketersedian, 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).

Perlindungan pada pelayanan transfusi darah wajib dilaksanakan pada masing-masing tahap kegiatan mulai dari pengerahan serta pelestarian pendonor darah, pengambilan serta pelabelan darah pendonor, mencegah transmisi penyakit, pengolahan darah, penyimpanan serta pemusnahan darah, dan langkah medis pemberian darah terhadap pasien. Perlindungan pelayanan transfusi darah juga dilakukan pada pelayanan *apheresis* dan fraksionasi plasma (Permenkes, 2015).

Potensi manfaat transfusi eritrosit harus selalu dipertimbangkan terhadap potensi resiko dari setiap bentuk terapi. Akibat yang merugikan dari transfusi tidak selalu dapat dihindari, hasilnya jauh lebih mungkin menjadi menguntungkan jika uji silang serasi dilakukan sebelum transfusi (Amiruddin, 2015).

c. Tahapan Pra Transfusi Darah

Berdasarkan standar *American Association of Blood Bank* (AABB), tahapan-tahapan uji prastransfusi tidak hanya terbatas pada pemeriksaan laboratorium saja, tetapi juga meliputi cakupan yang lebih luas. Mulai dari permintaan darah sampai pelabelan produk darah sebelum di distribusikan ke pasien. Ada pun tahapan uji pra transfusi menurut standar *American Association of Blood Bank* (AABB) adalah sebagai berikut:

- 1) Pengisian formulir permintaan darah
- 2) Identifikasi pasien dan pengambilan sampel darah pasien.
- 3) Pemeriksaan terhadap sampel pasien (kelayakan sampel untuk diperiksa, pemeriksaan golongan darah ABO dan Rhesus, pemeriksaan skrining dan identifikasi *antibody*, membandingkan hasil pemeriksaan saat ini dengan hasil pemeriksaan sebelumnya.
- 4) Pemeriksaan terhadap sel darah merah donor (konfirmasi pemeriksaan golongan darah ABO dan Rhesus).
- 5) Melakukan pelabelan komponen darah sesuai dengan identitas pasien dan pendistribusian produk darah (Mulyantari et al, 2016).

Pemeriksaan pra transfusi bertujuan agar sel-sel darah yang di transfusikan dapat hidup di tubuh pasien dan tidak menimbulkan kerusakan pada sel darah pasien. Hal-hal yang harus diperhatikan sebelum memulai transfusi darah pada pasien adalah :

- 1) Pasien diberi penjelasan mengenai resiko transfusi terutama pasien yang sering mendapatkan transfusi darah kemungkinan terjadi reaksi transfusi.
- 2) Mencocokkan identitas pasien dan kantong darah.
- 3) Memonitor keadaan pasien
- 4) Catatan lain seperti waktu memulai transfusi, selesai transfusi, volume dan macam produk yang ditransfusi, nomor donasi dan reaksi transfusi seperti dingin, demam, gatal-gatal, nyeri kepala (Fermadani, 2017).

2. Komponen Darah

Darah mengandung komponen seluler dan non seluler, masing-masing mempunyai fisiologis yang penting. Transfusi diberikan untuk memperbaiki defisiensi unsur-unsur yang diperlukan oleh pasien (Syafitri, 2016).

Darah yang diambil langsung dari donor yang disebut dengan *Whole Blood* (WB) bercampur dengan antikoagulan yang sudah tersedia dalam kemasan kantong darah dengan tujuan mencegah penggumpalan darah donor sehingga dapat disimpan dan diberikan ke pasien. Dari kantong tersebut darah dapat dipisah-pisahkan menjadi Sel Darah Merah pekat atau dikenal dengan istilah *Packed Red Cell* (PRC), *Platelet Rich Plasma* (PRP), *Cryoprecipitate* (AHF), *Thrombocyte Concentrate*(TC)), *Fresh Frozen Plasma* (FFP), sehingga dari satu kantong tersebut dapat dipergunakan untuk lebih dari satu pasien secara tepat (Siska P, 2020).

Jenis dan masa penyimpanan komponen darah, antara lain :

1) Darah Lengkap/*Whole Blood* (WB)

Darah lengkap mengandung komponen eritrosit, leukosit dan plasma. Satu kantong *Whole Blood* (WB) terdiri dari 250 ml darah dan 37 ml antikoagulan. *Whole Blood* (WB) diberikan pada pasien yang

mengalami perdarahan akut. Pada orang dewasa, diberikan bila kehilangan darah lebih dari 15-20 % volume darahnya, sedangkan pada bayi lebih dari 10 % volume darahnya. Kontra indikasi *Whole Blood* (WB) yaitu pada pasien anemia kronis *normovolemik* atau pada pasien yang hanya membutuhkan sel darah merah saja (Artha, 2017).

Whole Blood disimpan pada suhu 2°C-6°C setelah pengambilan, harus dimulai dalam waktu 30 menit setelah darah dikeluarkan dari *Blood Bank*. Transportasi dipertahankan tetap pada suhu 2°C-10°C untuk waktu transit maksimal 24 jam (Permenkes, 2015).

2) Sel Darah merah/*Packed Red Cell* (PRC)

Transfusi sel darah merah diberikan pada pasien untuk memperbaiki suplai oksigen ke jaringan. Transfusi tersebut digunakan untuk pasien simtomatik atau mereka yang membutuhkan peningkatan hemoglobin yang cepat.

Transfusi sel darah merah masih direkomendasikan pada perdarahan mayor akut, anemia berat (simptomatik), dan beberapa kondisi spesifik (misalnya hemoglobinopati, ikterus). Transfusi jarang dianjurkan jika kadar hemoglobin di atas 10 gr/dl. Kontra indikasi untuk transfusi sel darah merah, yaitu anemia akut dan kronis yang stabil. Kondisi ini meliputi anemia autoimun, anemia megaloblastik, defisiensi besi, dan anemia pada pasien dengan gagal ginjal, yang kesemuanya dapat dikoreksi dengan penanganan non-darah (Artha, 2017).

Pengolahan *Packed Red Cell* (PRC) dipisahkan dari *Whole Blood* (WB) dilakukan dalam waktu 6-18 jam pengambilan jika disimpan pada suhu 2°C-6°C atau dipisahkan dalam waktu 24 jam pengambilan jika disimpan pada suhu 20°C-24°C. Penyimpanan PRC pada suhu 2°C-6°C atau 2°C-10°C untuk waktu transit maksimal 24 jam (Permenkes, 2015).

3) *Trombocyte Concentrate (TC)*

Transfusi trombosit diberikan pada pasien dengan trombositopenia atau trombosit disfungsional bila terjadi perdarahan. Profilaksis transfusi trombosit juga ditunjukkan pada pasien dengan jumlah trombosit di bawah $10.000-20.000 \times 10^9/L$ karena peningkatan risiko perdarahan spontan.

Jumlah trombosit kurang dari $50.000 \times 10^9/L$ dikaitkan dengan peningkatan kehilangan darah selama operasi. Pemberian satu unit trombosit diharapkan meningkatkan jumlah trombosit sebesar $5000-10.000 \times 10^9/L$, dan dengan pemberian unit apheresis platelet, sebesar $30.000-60.000 \times 10^9/L$. Trombosit transfusi biasanya bertahan hanya 1-7 hari setelah transfusi (Artha, 2017).

Penyimpanan optimal trombosit harus dipertahankan pada kisaran suhu $20^\circ C-24^\circ C$ dengan agitasi (Permenkes, 2015).

4) *Plasma Segar Beku/Fresh Frozen Plasma (FFP)*

Fresh Frozen Plasma (FFP) mengandung semua protein plasma, termasuk faktor pembekuan terbanyak. Transfusi FFP ditunjukkan dalam pengobatan defisiensi faktor terisolasi, pembalikan terapi warfarin, dan koreksi koagulopati yang dikaitkan dengan penyakit hati. Setiap unit FFP biasanya meningkatkan faktor pembekuan sebesar 2-3% pada orang dewasa. Dosis *terapeutik* awal biasanya 10-15 ml/kg. Tujuannya adalah untuk mencapai 30% konsentrasi faktor koagulasi normal. FFP juga dapat digunakan pada pasien yang telah menerima transfusi darah masif dan terus mengalami transfusi trombosit. Setiap unit FFP memiliki risiko infeksi yang sama dengan satu unit darah utuh. Selain itu, pasien dapat menjadi peka terhadap protein plasma. FFP umumnya harus dipanaskan sampai suhu $37^\circ C$ sebelum transfusi (Artha, 2017).

FFP dipisahkan setelah sentrifugasi dengan putaran cepat dari *Whole Blood* atau *Platelet Rich Plasma* dan dibekukan dengan cepat hingga ke intinya yang akan menjaga fungsi dari faktor koagulasi

labil (Faktor VIII). Pembekuan lengkap hingga mencapai suhu inti di bawah -30° dalam 1 jam kemudian disimpan dalam freezer.

Penyimpanan dan transportasi :

- a) Pada suhu -20°C hingga -24°C lama masa simpan 3 bulan
- b) Pada suhu -25°C hingga -29°C lama masa simpan 6 bulan
- c) Pada suhu -30°C hingga -39°C lama masa simpan 1 tahun
- d) Pada suhu -40°C hingga -64°C lama masa simpan 2 tahun
- e) Pada suhu -65°C atau dibawahnya lama masa simpan 7 tahun
- f) Transportasi FFP pada suhu dibawah -25°C
- g) FFP tidak boleh dibekukan ulang setelah *thawing* (Permenkes, 2015)

5) *Cryoprecipitate/Anti Hemophilic Factor* (AHF)

Komponen utama yang terdapat di dalam *cryoprecipitate* adalah faktor VIII, faktor pembekuan XIII, dan fibrinogen. Penggunaannya untuk menghentikan perdarahan karena kurangnya faktor VIII di dalam darah penderita hemophilia A. Cara pemberian ialah dengan menyuntikkan intravena langsung, tidak melalui tetesan infus, pemberian segera setelah komponen mencair, sebab komponen ini tidak tahan pada suhu kamar.. Efek samping berupa demam, alergi. Satu kantong (30 ml) mengandung 75-80 unit faktor VIII, 150-200 mg fibrinogen, faktor *Von Willebrand*, faktor XIII. Setiap unit akan menaikkan tingkat fibrinogen 5-10 mg/dl ($0,15-0,29 \mu\text{mol/l}$), dengan tujuan mempertahankan tingkat fibrinogen paling sedikit 100 mg/dl ($2,94 \mu\text{mol/l}$).

Indikasi pemberian :

- a) *Hemophilia A*
- b) Perdarahan pasca bedah
- c) Penyakit *Von Willebrand*
- d) Defisiensi antikoagulan faktor VIII
- e) Defisiensi fibrinogen kongenital
- f) Defisiensi antikoagulan faktor XIII (Artha, 2017).

Pengolahan AHF berasal dari FFP beku yang di-*thawing*/dicairkan semalaman (*overnight*) pada suhu 2°C-6°C. Kemudian disentrifugasi menggunakan pemutaran cepat pada suhu 2°C-6°C. *Cryoprecipitate* dibekukan dengan cepat (Permenkes, 2015).

Penyimpanan dan transportasi :

- a) Simpan pada suhu dibawah -25°C ,lama simpan 36 bulan.
- b) Suhu penyimpanan antara -18°C hingga -25°C, lamanya masa simpan 3 bulan.
- c) Transportasi pada suhu dibawah -25°C (Permenkes, 2015).

3. Uji Silang Serasi (*Crossmatch*).

Pemeriksaan *Crossmatch* atau Uji cocok serasi adalah suatu rangkaian prosedur pemeriksaan mencocokkan darah pasien dan darah donor yang diperlukan sebelum darah diberikan kepada pasien, tujuan pemeriksaan ini untuk memastikan ada tidaknya *alloantibody* pada darah pasien yang akan berinteraksi dengan darah donor bila di transfusikan (Permenkes, 2015).

Pemeriksaan uji cocok serasi dapat dilakukan dengan metode tabung (*metode konvensional*) dan *Gel Test*. Metode *gel test* selain lebih akurat juga lebih efisien waktu, hasil pemeriksaannya dilihat secara makroskopis. Selain itu, metoda *tube test* juga memakan waktu yang lebih lama dibanding dengan metoda *Gel Test*. (Irawaty, 2016).

Crossmatch merupakan pemeriksaan utama yang dilakukan sebelum transfusi yaitu memeriksa kecocokan antara darah pasien dan donor sehingga darah yang diberikan benar-benar cocok dan supaya darah yang ditransfusikan benar-benar bermanfaat bagi kesembuhan pasien. Uji *Crossmatch* penting bukan hanya pada transfusi tetapi juga ibu hamil yang kemungkinan terkena penyakit hemolitik pada bayi baru lahir (Purwanti, 2017).

Pemeriksaan *Crossmatch* berfungsi:

- 1) Mengetahui ada tidaknya reaksi antara darah donor dan pasien sehingga menjamin kecocokan darah yang akan ditransfusikan bagi pasien.

2) Mendeteksi antibodi yang tidak diharapkan dalam serum pasien yang dapat mengurangi umur eritrosit donor atau menghancurkan eritrosit donor.

3) Cek akhir setelah uji kecocokan golongan darah ABO (Jumiati, 2020).

Tahapan uji *Crossmatch* antara lain identifikasi contoh darah pasien yang benar, mengecek riwayat pasien sebelumnya, memeriksa golongan darah pasien, darah donor yang sesuai dengan golongan darah pasien, pemeriksaan *Crossmatch*, pelabelan yang benar sebelum darah dikeluarkan. (Purwanti, 2017).

a. Prinsip Pemeriksaan *Crossmatch*.

Prinsip pemeriksaan *crossmatch* ada dua yaitu :

1) *Mayor crossmatch*, merupakan serum pasien direaksikan dengan sel donor, apabila di dalam serum pasien terdapat *antibody* yang melawan terhadap sel eritrosit donor maka hal ini dapat merusak sel eritrosit donor tersebut.

2) *Minor crossmatch*, merupakan serum donor direaksikan dengan sel eritrosit pasien. Pemeriksaan antibodi terhadap donor apabila sudah dilakukan maka pemeriksaan *crossmatch* minor tidak perlu lagi dilakukan (Jumiati, 2020).

Golongan darah ABO pasien dan donor jika sesuai, baik mayor maupun minor test tidak bereaksi. Apabila golongan darah pasien dan donor berbeda, misalnya pendonor golongan darahnya O dan pasien golongan darah A maka pada test minor akan terjadi aglutinasi (Jumiati, 2020).

Mayor crossmatch merupakan tindakan terakhir untuk melindungi keselamatan penerima darah dan sebaiknya dilakukan demikian sehingga *complete antibodies* maupun *incomplete antibodies*. Reaksi silang yang dilakukan hanya pada suhu kamar saja, tidak dapat mengesampingkan aglutinin rhesus yang bereaksi pada suhu 37°C (Syafitri, 2016).

b. Pemeriksaan *Crossmatch*

Pemeriksaan *crossmatch* dapat dilakukan dengan 3 cara, antara lain :

1) Pemeriksaan *Crossmatch* Metode Tabung (Konvensional)

Uji silang serasi (*crossmatch*) metode tabung dilakukan dalam 3 fase yang bertujuan mencari *antibody complete* (IgM) atau *antibody incomplete* (IgG) yang memiliki arti klinis dapat menyebabkan uji silang serasi tidak cocok/*Crossmatch Incompatible* (Gyresha, 2020).

Ada 3 fase dalam *crossmatch* metode tabung berdasarkan mediumnya yaitu *saline*, *bovine* dan *coomb's*, yaitu sebagai berikut :

a) Fase I

Fase suhu kamar di dalam medium *saline* 0,85%. Pada fase ini, jika terjadi aglutinasi/*incompatible* pada salah satu atau pada semua tabung, maka fase berikutnya tidak dilanjutkan. Apabila tidak terjadi aglutinasi/*compatible*, dilanjutkan ke fase II (Mulyantari et al, 2016). Pada fase I ini dapat mendeteksi *antibody complete* yang bersifat IgM (*Cold Antibody*) seperti anti-A, anti-B, anti-M, anti-N, anti-Lewis, anti-PI dan anti-H (Syafitri, 2016).

b) Fase II

Fase inkubasi 37°C dalam medium *bovine albumin* 20%. Sama halnya seperti pada fase I, apabila pada salah satu atau pada semua tabung terjadi aglutinasi maka hasil pemeriksaan adalah positif/*incompatible*, pemeriksaan tidak perlu dilanjutkan ke fase III. Jika tidak terjadi aglutinasi, hasil pemeriksaan negatif/*compatible*, maka dilanjutkan ke fase III (Mulyanari et al, 2016). Pada fase II ini dapat mendeteksi beberapa *antibody system Rhesus* seperti anti-D, anti-E, anti-C, dan juga antibodi lainnya seperti anti-Lewis, anti-Kell, anti-Duffy (Syafitri, 2016).

c) Fase III

Fase *Anti Human Globulin Test*. Dilakukan pencucian sel dengan menggunakan *saline* sebanyak 3x pada semua tabung yang memberikan hasil negatif pada fase II. Buang supernatan sampai tak tersisa lalu ditambahkan 2 tetes *Anti Human Globulin*. Jika terjadi aglutinasi, hasil *crossmatch* positif/*incompatible*. Apabila tidak terjadi aglutinasi, maka hasil *crossmatch* negatif/*compatible*, lanjutkan dengan penambahan *Coomb's Control Cells* (CCC) sebanyak 1

tetes dan dilanjutkan dengan sentrifugasi selama 1 menit pada kecepatan 1000 rpm. Penambahan CCC akan memberikan hasil positif pada semua hasil negatif, yang menunjukkan hasil pemeriksaan valid. Bila dengan penambahan CCC reaksi tetap negatif, maka pemeriksaan dinyatakan invalid dan harus dilakukan pengulangan (Mulyantari et al, 2016).

2) Pemeriksaan *Crossmatch* Metode *Gel Test*

Yves Lampiere dari Perancis menemukan metode *gel test* dan mengembangkan metode *gel test* di Switzerland pada akhir 1985 sebagai metode standar sederhana yang memberikan reaksi aglutinasi dan dapat dibaca dengan mudah. Metode gel pertama kali digunakan untuk pemeriksaan rutin pada tahun 1988, saat ini telah digunakan lebih dari 80 negara termasuk Indonesia (Jumiati, 2020).

Metode *gel test* memiliki banyak kelebihan dibandingkan metode tabung. Selain menghemat waktu pemeriksaan, prosedur tes juga lebih sederhana dan pembacaan hasil lebih mudah dilakukan. Tidak ada proses pencucian dan penambahan *Coomb's Control Cells /CCC* (Mulyantari et al, 2016).

Prinsip pemeriksaan *crossmatch* metode *gel test* ini adalah sejumlah volume suspensi sel darah merah dan serum atau plasma dari donor dan pasien dimasukkan ke dalam *microtube* diikuti oleh proses inkubasi dan sentrifugasi. Tahap inkubasi akan memberi kesempatan antigen pada permukaan sel darah merah berikatan dengan antibodi pada serum atau plasma sehingga membentuk aglutinasi. Pada tahap sentrifugasi, sel yang beraglutinasi kuat akan tertangkap pada bagian atas matrik gel sedangkan sel yang beraglutinasi lemah akan pindah ke bagian bawah matrik gel. Bila aglutinasi tidak terjadi maka semua sel akan mengendap ke bagian bawah matrik gel (*McCullough*, 2017).

3) Pemeriksaan *Crossmatch* metode otomatis

Crossmatch metode otomatis adalah metode pemeriksaan *crossmatch* menggunakan reagen gel. Perbedaan keduanya terletak

pada dengan meminimalisir manipulasi oleh teknisi, dimana teknisi hanya terlibat pada tahap preparasi sampel, selanjutnya mesin yang melakukan tahap analitik. Hasil dibaca adanya aglutinasi memberi hasil positif, dan tidak adanya aglutinasi dinyatakan negatif.

Keunggulan metode otomatis :

- a) Peningkatan keamanan dan keselamatan darah yang akan ditransfusikan ke pasien.
- b) Peningkatan efisiensi dalam proses pemeriksaan.
- c) Efisiensi biaya.
- d) Optimalisasi keseluruhan proses dimana bank darah dapat meningkatkan pelayanan yang lebih cepat dan lebih baik kepada pasien dan dokter.

Kelemahan metode otomatis adalah alat tidak dapat melakukan sampel dalam jumlah volume kurang dari 1 ml dengan perbandingan sel darah merah dan serum atau plasma 1:1. Metode otomatis akan jauh lebih mahal bagi Unit Transfusi Darah Rumah Sakit (UTDRS) apabila jumlah pemeriksaannya sedikit. (Jumiati, 2020)

c. Permasalahan dalam Pemeriksaan *Crossmatch*

Permasalahan yang terjadi dalam pemeriksaan *crossmatch*, antara lain :

- 1) Kesalahan administrasi dan pengambilan sampel pasien, seperti salah dalam pelabelan, salah mengambil sampel, sampel bermasalah.
- 2) Reagen atau alat yang bermasalah.
- 3) Prosedur pemeriksaan yang salah.
- 4) Pasien/donor memiliki antibodi tertentu atau permasalahan lain dalam darah pasien atau donor (Gyresha A, 2020).

4. *Crossmatch Incompatible*

Pemeriksaan *crossmatch* sering ditemukan yang hasilnya *incompatible*. *Incompatible* adalah hal yang menyebabkan aglutinasi pada darah pasien apabila dilakukan transfusi. Sel darah merah (*Packed Red Cell/PRC*) merupakan komponen darah yang paling sering ditransfusikan. Sel darah merah berfungsi mengalirkan oksigen dari jantung ke seluruh tubuh serta membuang karbon dioksida dan zat-zat sisa tubuh dan dapat dipakai dalam

pengobatan anemia, ginjal, hati, serta infeksi dan kekurangan endokrin. *Packed Red Cell/PRC* mengandung sejumlah besar leukosit dan trombosit tergantung metoda sentrifugasi (Permenkes, 2015).

Darah *incompatible* adalah resipien yang pada uji silang serasi memberikan hasil ketidakcocokan dengan darah donor, dengan demikian darah donor tersebut tidak dapat di transfusikan, sehingga perlu di lakukan pemeriksaan lanjutan untuk mencari penyebab reaksi *incompatible* (Permenkes, 2015).

Penyebab *incompatible* antara lain :

- 1) Golongan darah ABO pasien dan donor berbeda.
- 2) Adanya *alloantibody* pada serum pasien yang bereaksi dengan antigen yang ada pada sel darah merah donor.
- 3) Eritrosit donor di selubungi *antibody complete* (DCT donor positif).
- 4) *Antibody* spesifik pada plasma donor yang bereaksi dengan antigen sel darah merah pasien.
- 5) Eritrosit pasien di selubungi antibody/komplemen (DCT pasien positif).
- 6) *Rouleaux formation*.
- 7) Kontaminasi. (Syafitri, 2016).

Sejak ditemukan klasifikasi golongan darah ABO oleh *Karl Landsteiner* pada tahun 1901 dan faktor Rhesus (Rh) oleh *Levine* pada tahun 1939. semua transfusi darah diambil dari donor yang telah diketahui golongan ABO dan faktor Rhesus-nya. Dengan demikian hasil *crossmatch* pada umumnya sesuai (*compatible*) dan dapat ditransfusikan kepada pasien dengan baik. *Crossmatch* atau ketidak cocokan pada sistem ABO dapat dibedakan :

- 1) Ketidakcocokan mayor yaitu *antibody* darah penerima akan menghancurkan eritrosit donor, misalnya A ke O, B ke O, A ke B dan B ke A.
- 2) Ketidakcocokan minor yaitu *antibody* dalam darah donor akan menghancurkan eritrosit penerima, misalnya O ke A dan O ke B.

Ketidak cocokan mayor dalam transfusi darah harus dihindari, sehingga ketidak cocokan minor biasanya bisa diabaikan dengan catatan titer

antibody ABO donor. Kecocokan golongan darah antara donor dengan penerima harus mutlak sama. Tanda-tanda kerusakan eritrosit mungkin akan terlihat sama dengan gejala dan tanda pada anemia hemolitik. Uji ini dilakukan untuk memastikan pasien menerima darah yang kompatibel saat transfusi. Pasien ditentukan golongan darah ABO dan Rh, begitu juga pada donor yang sesuai. Serum pasien ditambahkan dengan eritrosit donor/*crossmatch* *major* dan diinkubasi, kemudian diputar untuk menyingkirkan aglutinasi. Bisa juga dilanjutkan dengan uji *antiglobulin indirect* serum pasien dengan eritrosit donor. Dapat juga dilakukan antara eritrosit penerima dengan plasma donor/*crossmatch* *minor* (Mulyantari et al, 2016)

Coomb's Tes merupakan tes darah klinis yang digunakan sebagai standar dalam diagnosa *Autoimmune Hemolitik Anemia* (AIHA) menunjukkan hasil positif. *Direct Coomb Test* berguna dalam mendeteksi antibodi pada permukaan eritrosit, sedangkan *Indirect Coomb Test* berguna dalam mengidentifikasi antibodi anti- eritrosit pada serum. Tes ini dapat digunakan untuk membedakan *warm AIHA* dan *cold AIHA*. (Syafitri, 2016).

Deteksi *alloantibody* eritrosit penting pada resipien karena *alloantibody* dapat menyebabkan berbagai permasalahan seperti :

- 1) Mengganggu pemeriksaan *crossmatch*,
- 2) Menghambat ketersediaan produk darah,
- 3) Memperpendek usia hidup eritrosit donor
- 4) Berpotensi menyebabkan reaksi transfusi hemolitik (pada beberapa kasus dapat mengancam jiwa pasien).
- 5) Adanya *alloantibody* pada pasien Talasemia dapat menyebabkan target transfusi tidak tercapai akibat hemolisis eritrosit donor sehingga dapat meningkatkan frekuensi transfusi (Perwitasari et al, 2017).

5. Faktor Penyebab *Crossmatch Incompatible*.

Pemeriksaan pre transfusi yaitu *crossmatch*, apabila didapatkan hasil *incompatible*, maka beberapa informasi tentang pasien harus ditelusuri, informasi tersebut antara lain:

- 1) Umur pasien

- 2) Diagnosis penyakit
- 3) Riwayat pemberian transfusi,
- 4) Obat-obatan yang dikonsumsi pasien
- 5) Keadaan umum pasien
- 6) Riwayat kehamilan (Mulyantari et al, 2016).

Beberapa faktor yang menyebabkan hasil *Crossmatch Incompatible* antara lain :

a. Diskrepansi Golongan Darah

Diskrepansi adalah perbedaan/ ketidaksesuaian pemeriksaan golongan darah antara *forward grouping (cell typing)* dan *reverse grouping (serum typing/back typing)*. Penggolongan sel merupakan pemeriksaan golongan darah untuk mendeteksi keberadaan antigen di permukaan membran sel darah merah dengan cara mereaksikan sel darah merah tersebut dengan antisera anti-A dan antisera anti-B, sedangkan penggolongan serum merupakan pemeriksaan golongan darah untuk mendeteksi *antibody* dalam serum/plasma yang direaksikan dengan suspensi sel darah merah golongan A, B dan O dari individu yang sehat dan telah diketahui jenis golongan darahnya. Hal ini dilakukan sebagai pembandingan negatif dan autokontrol dengan menggunakan sel darah merahnya (Yuniar et al, 2016).

Berdasarkan penyebabnya, diskrepansi dibagi menjadi 4 golongan, yaitu sebagai berikut:

1) Diskrepansi Kelompok I

Merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan serum, karena *antibody* yang lemah atau hilang. Kondisi ini ditemukan pada bayi baru lahir, orang lanjut usia, penderita leukemia, orang yang menggunakan obat penekan kekebalan, pengidap *congenital agammaglobulinemia* dan juga pasien pasca cangkok sumsum tulang.

2) Diskrepansi Kelompok II

Merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan serum, diketahui karena antigennya yang lemah atau hilang. Hal ini

terjadi pada pengidap *Hodgkin's disease*, penyakit menetap seperti leukemia dan kanker pankreas.

3) Diskrepansi Kelompok III

Merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan sel dan serum karena abnormalitas protein/plasma, sehingga terbentuk reaksi antigen yang tidak diharapkan. Reaksi ini dapat mengakibatkan terbentuknya *rouleaux*. Kondisi ini terjadi pada multiple mieloma yaitu peningkatan jumlah fibrinogen, *plasma expanders* (dextran), penderita *Waldenstrom makroglobulinemia* dan *diskrasia plasma*.

4) Diskrepansi Kelompok IV

Merupakan ketidaksesuaian yang terjadi pada penggolongan sel dan serum, karena masalah pada *antibody*. Hal ini biasanya terjadi pada *autoantibody* reaksi dingin, yaitu eritrosit diselubungi oleh *antibody*, sehingga akan teraglutinasi secara langsung, atau terjadi *isoaglutinasi* yang tidak diharapkan. Contohnya adalah *Auto Immune Haemolytic Anemia /AIHA* (Yuniar et al, 2016).

b. Drug Induce

Permasalahan yang terjadi pada pemeriksaan *Crossmatch Incompatible* selain diskrepansi golongan darah juga terkait dengan obat-obatan dan bahan kimia maupun kemoterapi pada pasien (Mulyantari et al, 2016). Penggunaan obat-obatan seperti *metildopa*, *ibuprofen* dan obat-obatan lainnya bisa menginduksi produksi *antibody* yang dapat menyebabkan reaksi *autoantibody* (Metika, 2017). Antigen atau imunogen merupakan potensi dari zat-zat yang dapat menginduksi respons imun tubuh yang dapat diamati baik secara seluler ataupun humoral. Dalam keadaan tertentu (patologik), sistem imun tidak dapat membedakan zat asing (*non-self*) dari zat yang berasal dari tubuhnya sendiri (*self*), sehingga sel-sel dalam sistem imun membentuk zat anti terhadap jaringan tubuhnya sendiri. Kejadian ini disebut dengan *Autoantibody* (Suardana, 2017).

Penderita Tuberkulosis yang mengkonsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT), seperti *Rifampisin* dan *Isoniazid* adalah obat yang dapat

menyebabkan anemia hemolitik dengan mekanisme kompleks imun, kompleks obat *antibody* mengikat membran sel darah merah dan memicu aktivasi komplemen sehingga menimbulkan hemolisis sel darah merah. Pengobatan tuberkulosis dengan obat anti tuberkulosis (OAT) utama yaitu meliputi *isoniazid*, *rifampisin*, *etambutol*, *streptomisin*, dan *pirazinamid*. Obat anti tuberkulosis yang mempunyai efek toksik terhadap darah diantaranya *isoniazid* yang menyebabkan anemia, agranulositosis, eosinofilia dan trombositopenia. *Rifampisin* menyebabkan trombositopenia dan anemia, *streptomisin* menyebabkan agranulositosis. Sedangkan *etambutol* dan *pirazinamid* tidak memiliki efek toksik terhadap darah. Efek-efek toksik tersebut akan saling bersinergi dalam menyebabkan kelainan pada darah dalam hal ini yaitu terjadinya anemia pada pasien TB paru (Thuraidah et al, 2017).

Pasien dengan kemoterapi, pada pemeriksaan *crossmatch* juga menunjukkan hasil *incompatible*. Kemoterapi bekerja pada sel-sel kanker dan sel-sel sehat yang aktif membelah, sehingga menimbulkan efek samping seperti mielosupresi yaitu penurunan salah satu sel-sel darah seperti penurunan nilai hemoglobin, leukosit, trombosit dan netrofil. (Purba et al, 2015).

Agen kemoterapi sitotoksik terutama bekerja pada fase S dalam siklus sel, atau saat sintesis DNA. Agen lainnya seperti *alkaloid vinka* dan *taksan*, menghambat pembentukan *mitotic spindle* dalam fase M (mitosis) siklus sel. Agen-agen ini bekerja paling efektif pada sel yang memasuki fase mitosis, fase paling lemah dalam siklus sel. Sebagian besar agen yang disebutkan berinteraksi dengan DNA atau prekursorinya, menghambat sintesis dari material genetik dan menyebabkan kerusakan luas DNA baik pada sel normal maupun ganas. Senyawa sitotoksik tidak hanya membunuh sel target, tetapi juga sel-sel normal tubuh. *Mielotoksitas* adalah efek merugikan dari senyawa toksik terhadap organ pembentuk darah. Obat-obatan anti kanker seperti *doksorubisin*, *karboplatin*, *sisplatin*, *lenalidomid*, *talidomid* dan *vinkristin* dikenal luas dapat menyebabkan

mielotoksisitas. Ada tiga jenis *mielotoksisitas* akibat kemoterapi yaitu neutropenia, trombositopenia dan anemia (Febriani et al, 2019).

c. Diagnosa Penyakit

Hasil *Crossmatch Incompatible* dapat juga disebabkan oleh riwayat penyakit pasien dan transfusi berulang yang menyebabkan *autoantibody*. Talasemia merupakan kelompok kelainan yang diturunkan karena terjadi mutasi atau delesi pada gen yang kehilangan salah satu rantai globulin sehingga terjadi penurunan kecepatan sintesis atau ketiadaan sintesis, dari rantai yang setara. Pada Talasemia ringan (Talasemia Triat), sumsum tulang dapat mengimbangi dengan memproduksi eritrosit lebih banyak sehingga terjadi mikrositosis tanpa anemia. Pada Talasemia yang lebih berat, terjadi anemia dan pada Talasemia paling berat dapat bersifat fatal atau selama hidupnya bergantung pada transfusi darah berulang. Talasemia beta mayor adalah gangguan genetik sintesis hemoglobin yang ditandai dengan tidak adanya atau berkurangnya sintesis rantai globin. Sehingga mengakibatkan kekurangan deposit hemoglobin dan pada eritrosit (hipokromatik) dan ditemui kadar hemoglobin di bawah batas normal, sehingga membutuhkan transfusi darah selama hidupnya. Transfusi berulang bisa mengakibatkan efek samping berupa reaksi segera sampai reaksi tunda, dengan kategori reaksi imun atau non imun. Salah satu efek dari transfusi berulang yang sangat mungkin terjadi adalah penimbunan zat besi pada jaringan, *survival* sel darah merah sangat pendek, terbentuknya *antibody* terhadap trombosit dan *antibody* terhadap leukosit (Geni et al, 2019).

Pada proses transfusi jika seseorang mendapatkan antigen berbeda dari antigen pada tubuhnya, maka tubuhnya akan membentuk *antibody* yang dapat menyebabkan reaksi berupa hemolisis baik intravaskular maupun ekstrasvaskular. Secara alami, pada serum atau plasma orang normal hanya terdapat *antibody* A dan *antibody* B yang disebut juga sebagai *antibody* alamiah, sedangkan selain dari pada itu merupakan "*unexpected antibodies*" atau *antibody irregular* (Amalia et al, 2021).

Antibody irreguler yang ditemukan pada pasien dapat berupa *autoantibody* maupun *alloantibody* yang terbentuk akibat paparan terhadap antigen yang tidak dimiliki oleh pasien ketika mendapatkan transfusi darah atau riwayat kehamilan sebelumnya. Pada pasien yang sering melakukan transfusi lebih berisiko membentuk *antibody irreguler* karena frekuensi paparan terhadap antigen sel darah merah donor lebih sering terjadi. *Antibody irreguler* yang dihasilkan dari *alloimunisasi* bermakna secara klinis jika *antibody* tersebut dapat menimbulkan hemolisis/*alloantibody eritrosit, febrile non hemolytic transfusion reactions/alloantibody* lekosit atau transfusi trombosit refrakter/*alloantibody* trombosit (Zwaginga JJ, 2017).

Pasien dengan multitransfusi memiliki tingkat terbentuknya *antibody irreguler* yang tinggi karena tatalaksana pasien multitransfusi seperti talasemia, anemia *sickle cell*, anemia aplastik utamanya adalah transfusi darah seumur hidup sehingga memungkinkan pasien tersebut terpapar antigen sel darah merah donor yang terus menerus, menunjukkan maka kemungkinan untuk terbentuk *alloantibody* atau *antibody irreguler* semakin besar (Amalia et al, 2021).

Pada pasien dengan terapi hemodialisa yang memerlukan transfusi darah, banyak ditemukan hasil *Crossmatch Incompatible*. Adanya *alloantibody* pada pasien dengan riwayat multitransfusi akan mempengaruhi hasil uji silang serasi, yang disebabkan adanya reaksi antara serum pasien dengan antigen pada sel darah merah donor. Hal menyebabkan inkompabilitas pada pemeriksaan uji silang serasi sehingga diperlukan penanganan lanjutan (Mulyantari et al, 2016). Hemodialisa adalah suatu proses pembersihan darah dengan menggunakan ginjal buatan (dialyzer), dari zat-zat yang konsentrasinya berlebihan didalam tubuh. Anemia sering terdapat pada pasien kritis, dengan insiden antara 29%-37% pasien membutuhkan transfusi sel darah merah dalam pengobatannya (Jumiati, 2020).

6. Reaksi Transfusi Darah

Reaksi transfusi adalah suatu komplikasi dari transfusi darah yang berupa respons imun terhadap sel darah transfusi atau komponen lain yang ditransfusikan secara langsung atau dapat juga berupa respons non imun sebagai akibat dari kelebihan beban sirkulasi, siderosis transfusi atau penularan infeksi. Risiko yang berhubungan dengan transfusi dari komponen spesifik darah cukup rendah namun dapat menimbulkan berbagai akibat fatal salah satunya adalah reaksi hemolitik. Reaksi hemolitik akibat transfusi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

a. Reaksi hemolitik non-imun (*Non Immunemediated Hemolysis*).

Reaksi yang tidak melibatkan sistem imun (reaksi antigen dan *antibody*) secara langsung, lebih banyak disebabkan oleh efek pemberian komponen darah yang berpengaruh terhadap metabolisme tubuh. Reaksi hemolitik non-imun ini terdiri dari :

1) Reaksi hemolitik non-imun akut, disebabkan oleh :

Sepsis karena kontaminasi bakteri pada kantong darah, efek transfusi yang dipengaruhi jangka waktu penyimpanan komponen darah simpan, efek transfusi dalam jumlah dan volume besar.

2) Reaksi hemolitik non-imun lambat, disebabkan oleh :

Akumulasi/penumpukan Fe merupakan reaksi transfusi pada pasien transfusi rutin, seperti : pasien Talasemia, *Sickle Cell* dan Anemia kronis lainnya. (Purwitasari et al, 2017).

a. Reaksi hemolitik yang disebabkan proses imun (*Immunemediated Hemolysis*)

Reaksi yang terjadi pada pasien saat proses transfusi dan setelah transfusi, yang melibatkan antigen dan *antibody*, terdiri dari :

1) Reaksi hemolitik akut (*Acute Hemolytic Transfusion Reaction/AHTR*)

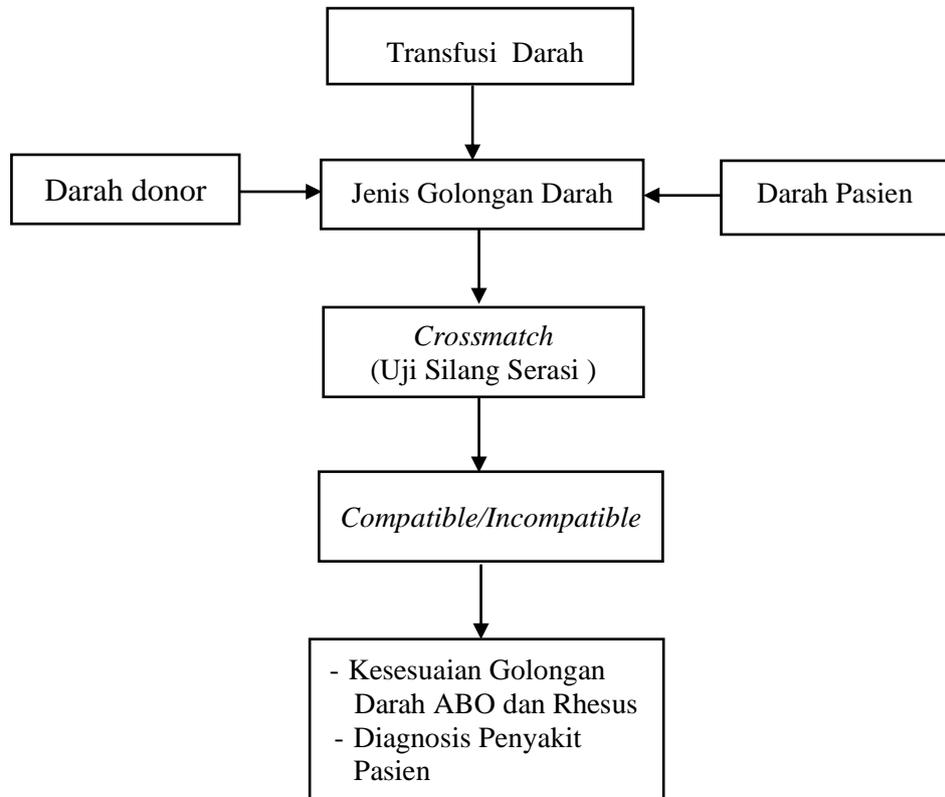
Reaksi hemolitik akut atau AHTR umumnya disebabkan oleh kesalahan dalam identifikasi sampel darah resipien atau dalam pencocokan sampel darah resipien dan donor (*crossmatch*). Proses hemolitik terjadi di dalam pembuluh darah (intravascular)

yaitu sebagai reaksi hipersensitivitas tipe II. Plasma donor yang mengandung eritrosit dapat merupakan antigen (*major incompatibility*) yang berinteraksi dengan *antibody* pada resipien yang berupa *immunoglobulin M* (IgM) anti-A, anti-B, atau terkadang anti-rhesus.

2) Reaksi hemolitik lambat (*Delayed Hemolytic Transfusion Reaction /DHTR*)

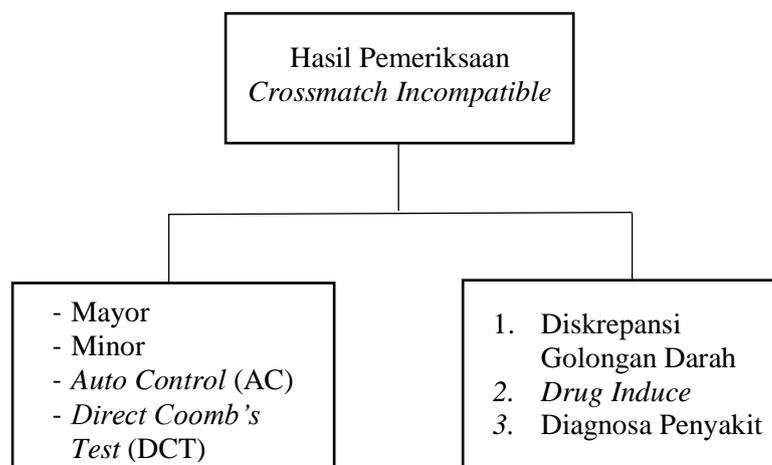
Pada reaksi hemolitik lambat atau DHTR diawali dengan reaksi antigen berupa eritrosit donor dan respons *antibody* yang terjadi di intravaskuler dan berlanjut ke ekstra vaskuler. Plasma donor yang mengandung eritrosit berinteraksi dengan IgG dan C3b pada resipien. Selanjutnya eritrosit yang telah diikat IgG dan C3b akan dihancurkan oleh makrofag di hati. Jika eritrosit donor diikat oleh *antibody* (IgG1 atau IgG3) tanpa melibatkan komplemen, maka ikatan antigen *antibody* tersebut akan dibawa oleh sirkulasi darah dan dihancurkan di limpa. (Purwitasari et al, 2017).

B. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep