

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Definisi Talasemia

Talasemia adalah penyakit hereditas yang diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Penderita dengan keadaan talasemia sedang sampai berat menerima variasi gen ini dari kedua orang tuanya. Seseorang yang mewarisi gen talasemia dari salah satu orang tua dan gen normal dari orang tua yang lain adalah seorang pembawa (*carriers*). Seorang pembawa sering tidak punya tanda keluhan selain dari anemia ringan, tetapi mereka dapat menurunkan varian gen ini kepada anak-anak mereka. (Hasdianah dan Suprpto, 2019).

Talasemia adalah kerusakan genetik pada bagian protein molekul hemoglobin dan mempengaruhi produksi globin protein alfa atau beta. Kedua protein globin dibutuhkan untuk membentuk hemoglobin yang sehat. Talasemia menyebabkan tubuh memiliki sel darah merah yang kurang sehat karena kerusakan hemoglobin dan tidak dibekali kemampuan membawa oksigen (Kowalak, dkk, 2017).

Hemoglobin adalah protein sel darah merah (SDM) yang membawa oksigen. Orang dengan talasemia memiliki hemoglobin yang kurang dan SDM yang lebih sedikit dari orang normal yang akan menghasilkan suatu keadaan anemia ringan sampai berat. Ada banyak kombinasi genetik yang mungkin menyebabkan berbagai variasi dari talasemia (Hasdianah dan Suprpto, 2019).

2. Patofisiologi Talasemia

Talasemia disebabkan karena berkurangnya atau tidak terbentuknya protein pembentuk hemoglobin (Hb) utama manusia (akibat ketidakmampuan sumsum tulang membentuk protein yang dibutuhkan untuk memproduksi hemoglobin) (Utami RN, Siska, 2018). Hemoglobin normal terdiri dari dua rantai α dan β polipeptida setelah kelahiran. Pada

talasemia dalam proses sintesis hemoglobin terjadi penurunan Sebagian atau seluruh rantai α atau β yang menyebabkan ketidaksempurnaan struktur hemoglobin, polipeptida yang tidak seimbang ini sangat tidak stabil, mudah terpisah dan menyebabkan anemia dikarenakan rusaknya sel darah merah (Desmawati, 2013).

Dalam stimulasi yang konstan pada *bone marrow*, produksi RBC diluar menjadi eritropoietik aktif. Kompensator produksi RBC secara terus menerus pada suatu dasar kronik, dan dengan secepatnya destruksi RBC, menimbulkan tidak adekuatnya sirkulasi hemoglobin. Kelebihan produksi dan destruksi RBC menyebabkan bone marrow menjadi tipis dan mudah pecah ataupun rapuh (Hasdianah dan Suprpto, 2019).

Penurunan sintesis rantai globin memiliki dua konsekuensi :

- a. Sintesis hemoglobin menurun, mengakibatkan anemia dan mikrositosis.
- b. Agregasi rantai globin bebas meningkat yang dihasilkan oleh gen non-talasemia. Agregat dari rantai globin berpasangan menempel dan merusak membran sel eritrosit, mengakibatkan hemolisis (Kiswari, 2014).

3. Klasifikasi Talasemia:

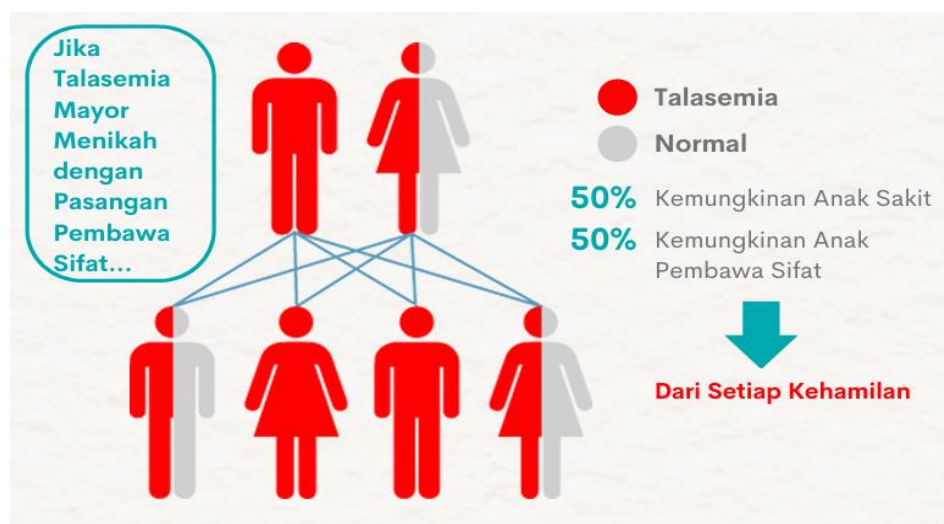
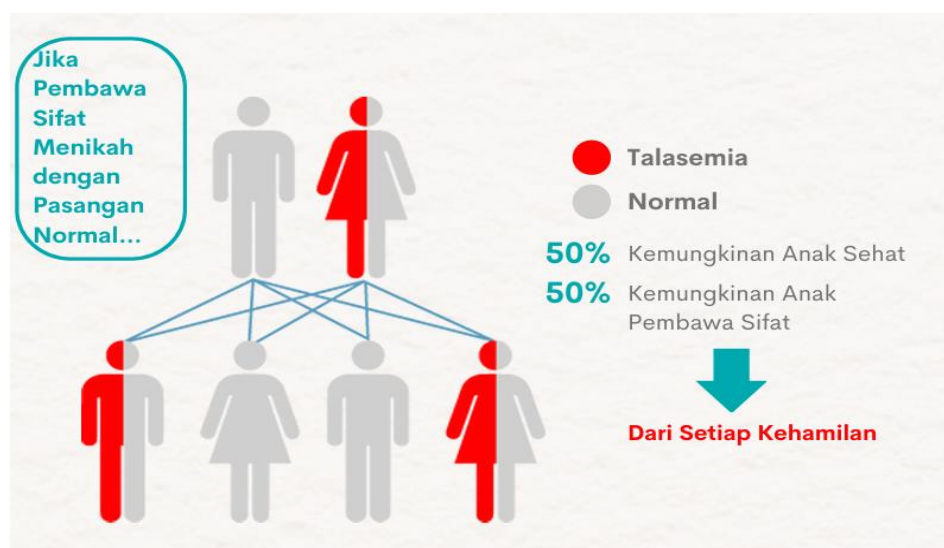
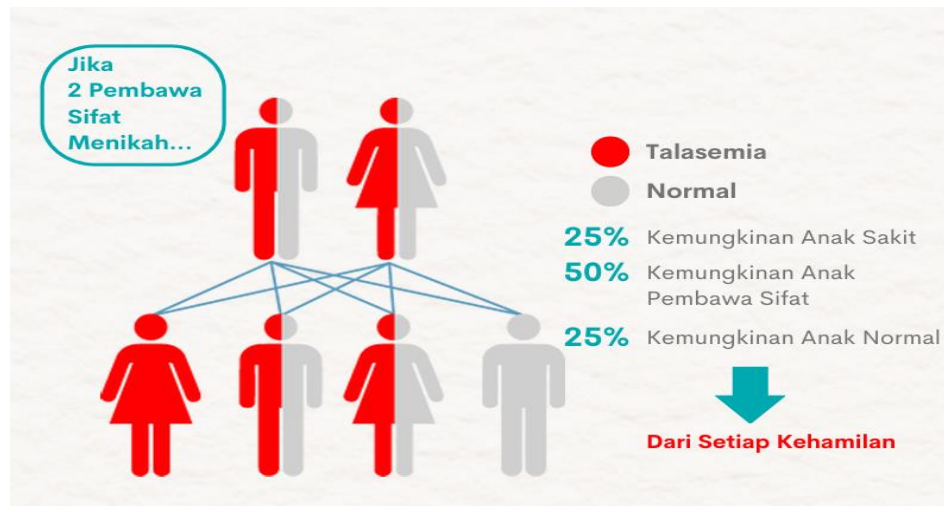
a. α -Talasemia

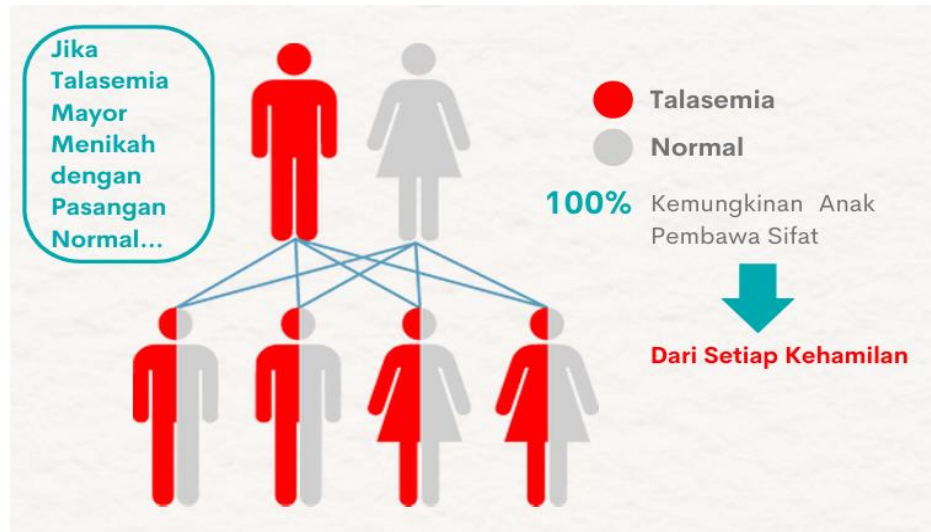
Sebagian besar kasus α talasemia disebabkan karena delesi / mutasi sebuah gen globin α . Ada dua gen untuk sebuah rantai globin pada kromosom 16, yang bermutasi mungkin hanya satu atau kedua gen pada kromosom masing-masing. Haplotipe (kromosom Tunggal) ditunjukkan dengan $\alpha\alpha$ / (normal), $-\alpha$ / (mutasi satu gen), atau $--$ (mutasi dua gen). Karena setiap orang memiliki empat gen, bisa terjadi kehilangan satu, dua, tiga atau keempat gen. Tingkat keparahan penyakit tergantung pada jumlah gen yang mengalami mutasi. (Hoffbrand, AV Moss, PAH, 2022).

- b. β -Talasemia, terjadi jika terdapat mutasi pada satu atau dua rantai globin yang ada., β – talasemia berdasarkan klasifikasi klinis dibagi menjadi:

- 1) α -thalasemia Trait/minor/pembawa sifat. Pada Jenis ini, penderita memiliki satu gen normal dan satu gen yang bermutasi. Penderita mungkin mengalami anemia ringan yang ditandai dengan sel darah merah yang mengecil (mikrositer). Secara klinis, penderita tampak sehat sama dengan orang normal, tidak bergejala, dan tidak memerlukan tranfusi darah (Rujito, 2019).
- 2) Talasemia intermedia. Pada kondisi ini, kedua gen mengalami mutasi tetapi masih bisa memproduksi sedikit rantai beta globin. Penderita biasanya mengalami anemia yang derajatnya tergantung dari mutasi gen yang terjadi. Penderita yang mengalami anemia memerlukan transfusi darah tetapi tidak rutin, terkadang hanya 3 bulan sekali, 6 bulan sekali atau setahun sekali (Rujito, 2019).
- 3) Talasemia Major (Cooley's Anemia)
 Pada kondisi ini, kedua gen mengalami mutasi sehingga tidak dapat memproduksi rantai beta globin. Biasanya gejala muncul pada bayi ketika berumur 3 bulan berupa anemia berat (Kiswari, 2014). Penderita ini memerlukan transfusi darah secara rutin seumur hidup (Kemenkes, 2022). Munculnya gejala talasemia mayor pada umumnya pada usia 7 bulan diawal pertumbuhan atau dibawah 3 tahun (batita). Gejala yang timbul yaitu pucat yang terlihat pada telapak tangan bagian kelopak mata dalam, daerah perut, dan dipermukaan kulit yang kemudian bayi akan terlihat lemas, dan mengalami kegagalan pertumbuhan secara normal dan perbesaran perut yang diakibatkan oleh perbesaran limpa dan hati (Rujito, 2019).

Talasemia Mayor dapat lahir dari perkawinan antara kedua orang tua pembawa sifat. Seorang pembawa sifat Talasemia secara kasat mata tampak sehat (tidak bergejala), hanya bisa diketahui melalui pemeriksaan darah dan analisis hemoglobin. Berdasarkan Hukum Mendel mekanisme penurunan talasemia ke generasi berikutnya dapat kita lihat pada gambar di bawah ini :





Sumber: Kemenkes, 2022

Gambar 2.1 Perkawinan orang tua talasemia

Perubahan ini terjadi akibat sumsum tulang yang terlalu aktif bekerja untuk menghasilkan sel darah merah, sehingga terjadi penebalan dan pembesaran tulang terutama tulang kepala dan wajah, selain itu anak akan mengalami pertumbuhan yang terhambat. Akibat anemia kronis dan transfusi berulang, maka pasien akan mengalami kelebihan zat besi yang kemudian akan tertimbun di setiap organ, terutama jantung, hati, pankreas, dan kelenjar pembentuk hormon lainnya, yang dikemudian hari akan menimbulkan komplikasi.

4. Diagnosis Talasemia

Diagnosa dari talasemia diketahui dengan melakukan beberapa pemeriksaan darah, yaitu :

- FBC (*Full Blood Count*).** Pemeriksaan ini akan memberikan informasi mengenai berapa jumlah sel darah merah yang ada, berapa jumlah hemoglobin yang ada di sel darah merah, dan ukuran serta bentuk dari sel darah merah.
- Sediaan Darah Apus.** Pada pemeriksaan ini, darah akan di periksa dengan mikroskop untuk melihat jumlah dan bentuk dari sel darah merah, sel darah putih, dan platelet. Selain itu, dapat juga dievaluasi bentuk darah, keputihan darah, dan maturase darah.

- c. *Iron study*. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui segala aspek penggunaan dan penyimpanan zat besi dalam tubuh. Tujuan dari pemeriksaan ini adalah untuk membedakan apakah penyakit di sebabkan oleh anemia defisiensi besi biasa atau talasemia.
- d. *Haemoglobinopathy evaluation*. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui tipe dan jumlah relatif hemoglobin yang ada dalam darah.
- e. Analisis DNA. Analisis DNA digunakan untuk mengetahui adanya mutasi pada gen yang memproduksi rantai alpha dan beta. Pemeriksaan ini merupakan tes yang paling efektif untuk mengdiagnosis keadaan karier pada talasemia (Hasdianah, Suprpto, 2019).

5. Pengobatan

Menurut buku yang berjudul Kapita Selekta Hematologi edisi 7 tahun 2022, Adapun beberapa pengobatan untuk pasien talasemia (Hoffbrand, AV & Moss, PAH, 2022) :

- a. Transfusi darah reguler diperlukan untuk mempertahankan hemoglobin setidaknya 100 g/L. Pasien biasanya membutuhkan 2-3 unit setiap 4-6 minggu. Darah segar yang telah disaring untuk menghilangkan sel darah putih memberikan kelangsungan hidup sel darah merah terbaik. Jika sel darah merah dibuat terhadap transfusi sel darah merah, pasien harus diberi genotip pada awal program transfusi.
- b. Terapi kelasi besi yang penting dan obat yang tersedia meningkatkan harapan hidup.
- c. Jika diet tidak baik, asam folat biasa (misalnya, 5 mg/hari) diberikan.
- d. Splenektomi mungkin diperlukan untuk mengurangi kebutuhan darah. Karena risiko infeksi berbahaya yang tinggi setelah splenektomi, efek ini harus ditunda sampai pasien berusia 6 tahun atau lebih.
- e. Terapi endokrin distimulasi karena kegagalan organ akhir atau untuk merangsang hipofisis jika pubertas terlambat. Pasien diabetes membutuhkan terapi insulin. Pasien dengan osteoporosis mungkin memerlukan terapi tambahan dengan peningkatan kalsium dan vitamin D, dan terapi bifosfonat dan terapi endokrin yang sesuai tersedia.

- f. Pengobatan hepatitis C yang ditularkan melalui transfusi darah, ditetapkan ketika genom virus terdeteksi dalam plasma, dan imunisasi terhadap hepatitis B dilakukan pada semua pasien.
- g. Transplantasi sel punca alogenik menawarkan kemungkinan penyembuhan permanen. Tingkat keberhasilan (umur panjang tanpa talasemia yang mayor) di atas 80% pada pasien muda dengan terapi kelasi besi yang baik tanpa fibrosis hati atau tumor hati. Antigen leukosit manusia yang cocok untuk donor keluarga. Kegagalan terutama disebabkan oleh kekambuhan talasemia, kematian (mis., Infeksi), atau penyakit *graft-versus-host* kronis yang parah.

B. Hemoglobin

Hemoglobin adalah komponen utama dari sel darah merah (eritrosit), merupakan protein terkonjugasi yang berfungsi untuk transportasi oksigen (O_2) dan karbon dioksida (CO_2). Ketika telah sepenuhnya jenuh, setiap gram Hb mengikat 1,34 mL O_2 . Massa sel darah merah orang dewasa yang mengandung sekitar 600 g Hb, mampu membawa 800 mL O_2 . molekul HbA terdiri dari dua pasang rantai polipeptida (disebut globin) dan empat kelompok heme, mengandung atom ferro (Fe^{2+}). Setiap kelompok heme terletak dalam saku atau lipatan pada salah satu rantai polipeptida. Heme bersifat reversible, dapat bergabung dengan satu molekul O_2 dan CO_2 , terletak dekat permukaan molekul. Fungsi utama Hb adalah untuk mengangkut O_2 dari paru-paru, Dimana tekanan O_2 tinggi, sedangkan pada jaringan, tekanannya rendah (Kiswari, 2014).

Hemoglobin adalah molekul yang terdiri dari kandungan heme (zat besi) dan rantai polipeptida globin (alfa, beta, gama, dan delta), berada di dalam eritrosit dan bertugas untuk mengangkut oksigen. Kualitas darah ditentukan oleh kadar hemoglobin. Struktur Hb dinyatakan dengan menyebut jumlah dan rantai globin yang ada. Terdapat 141 molekul asam amino pada rantai alfa, dan 146 molekul asam amino pada rantai beta, gama dan delta. Kadar hemoglobin dapat dipengaruhi oleh tersedianya oksigen pada tempat tinggal, misalnya Hb meningkat pada orang yang tinggal di tempat yang tinggi dari permukaan laut.

Selain itu, Hb juga dipengaruhi oleh posisi pasien (berdiri, berbaring), variasi diurnal (tertinggi pagi hari) (Hasdianah, Suprpto, 2019). Fungsi pemeriksaan hemoglobin adalah untuk mengetahui apakah seseorang mengalami kekurangan darah atau tidak, dapat diketahui dengan mengukur kadar Hb.

Tabel 2.1 Nilai normal kadar Hemoglobin

Umur	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
≤ 30 hari	15 – 24	44 – 70
1 – 23 bulan	10,5 – 14	32 - 42
2 – 9 tahun	11,5 – 14,5	33 - 43
Laki – laki (10 – 17) tahun	12,5 - 16,1	36 - 47
Perempuan (10 – 17 Tahun	12 - 15	35 - 45
Laki -laki ≥ 18 setelah 30 tahun	13,5 - 18	42 - 52
Perempuan	12,5 – 18	37 - 47

Sumber : ACCP, 2018

C. Hematokrit

Hematokrit adalah persentase volume eritrosit dalam darah yang dimampatkan dengan cara diputar pada kecepatan tertentu dan dalam waktu tertentu. Tujuan dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui konsentrasi eritrosit dalam darah. Nilai hematokrit atau PCV dapat ditetapkan secara otomatis menggunakan *hematology analyzer* atau secara manual. Metode pengukuran hematokrit secara manual dikenal ada 2, yaitu metode makrohematokrit dan mikrohematokrit/kapiler. Penurunan hematokrit terjadi dengan pasien yang mengalami kehilangan darah akut, anemia, leukimia, penyakit hodgkins, limfosarcoma, myeloma multiple, gagal ginjal kronik, sirosis hepatis, malnutrisi, defisiensi vitamin B dan, kehamilan, SLE, arthritis reumatoid, dan ulkus peptikum. Peningkatan hematokrit terjadi pada hypovolemia, dehidrasi, polisitemia vera, diare berat, asidosis diabetikum, emfisema paru, iskemik serebral, eklamsia, efek pembedahan, dan luka bakar (Hasdianah dan Suprpto, 2019).

Nilai hematokrit dapat digunakan sebagai tes skrining sederhana untuk anemia, Nilai hematokrit yang dinyatakan dalam g / L adalah sekitar tiga kali kadar Hb (Kiswari, 2014)

D. Transfusi darah

Transfusi darah merupakan salah satu tindakan medis yang umum dilakukan pada beberapa kondisi, seperti kegawatdaruratan, pembedahan maupun kondisi medis tertentu (Storch et al., 2019). Pemerintah Republik Indonesia telah mengatur kegiatan transfusi darah di Indonesia melalui PP No. 18 tahun 1980 tentang transfusi darah. Menurut PP tersebut, transfusi darah didefinisikan sebagai tindakan medis memberikan darah kepada penderita yang darahnya telah tersedia dalam botol atau kantong plastik. Sejak diperkenalkan, praktik transfusi telah mengalami perkembangan yang sangat pesat. Saat ini, praktik transfusi tidak hanya sebatas pemberian *Whole blood*, namun juga pemberian komponen-komponen darah yang dibutuhkan pasien, seperti eritrosit, leukosit, platelet maupun faktor pembekuan. Oleh karena itu, definisi transfusi darah juga dapat diperluas menjadi suatu proses pemindahan darah atau komponen darah dari donor ke resipien (Wahidiyat dan Adnani, 2016).

Transfusi darah merupakan tindakan medis yang dapat dilakukan pada beberapa kondisi tertentu. Pertama, menangani kondisi kegawatdaruratan, melahirkan dan kondisi anak-anak malnutrisi yang berujung pada anemia berat sehingga memerlukan transfusi darah untuk tujuan pengobatan dan pemulihan kesehatan (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2014). Kedua, transfusi dapat dilakukan pada kondisi adanya gangguan pembekuan darah. Pada orang-orang yang menderita gangguan pembekuan darah atau pasien dengan perdarahan yang massif akibat gangguan koagulasi, dapat dilakukan transfusi komponen darah yang spesifik, seperti platelet maupun faktor-faktor pembekuan (Kaufman, 2015; Khawar et al., 2023). Ketiga, transfusi juga dapat dilakukan untuk meningkatkan sistem imun pada pasien yang menderita infeksi berat atau penurunan sel leukosit yang massif (Estcourt et al., 2018; Seidel et al., 2008). Keempat, transfusi dapat dilakukan untuk membantu mengurangi risiko terjadinya komplikasi pada penyakit kronis, seperti anemia sel sabit (*sickle cell disease*) (Yawn et al., 2014).

Di Indonesia, layanan transfusi darah diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 91 Tahun 2015 tentang standar pelayanan transfusi darah. Berdasarkan Permenkes tersebut, layanan transfusi darah dapat dilakukan oleh Unit Transfusi Darah (UTD) yang biasanya dikelola oleh Palang Merah Indonesia (PMI), Unit Transfusi Darah Rumah Sakit (UTDRS) yang dikelola oleh rumah sakit. Unit Transfusi Darah Rumah Sakit merupakan fasilitas layanan kesehatan yang menyelenggarakan donor darah, penyediaan darah, dan pendistribusian darah (Permenkes RI, 2015).

Sebelum dilakukan transfusi darah, ada beberapa tahapan yang harus dilakukan oleh penyedia layanan transfusi. Tahapan pertama adalah dilakukannya rekrutmen dan seleksi donor. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan donor sehat yang sesuai dengan persyaratan. Tahap selanjutnya adalah dilakukannya pengambilan darah donor sesuai dengan ketentuan. Darah yang telah didapat, selanjutnya harus diperiksa golongan darahnya, serta dilakukan pemeriksaan uji saring penyakit infeksi yang menular lewat transfusi darah (IMLTD) dan uji saring antibodi donor. Jika diperlukan, darah yang telah didapat juga dapat diproses untuk mendapatkan komponen darahnya. Darah yang telah diperiksa, selanjutnya disimpan pada suhu yang sesuai di UTDRS. Pada saat ada permintaan, darah selanjutnya dilakukan uji silang serasi dan uji saring antibodi pasien. Jika hasil pemeriksaan menunjukkan darah donor dan resipien cocok, maka darah dapat diberikan ke resipien. UTDRS juga harus melakukan monitoring pasien selama proses dan pasca transfusi. Evaluasi proses transfusi juga harus dilakukan secara berkala (Permenkes RI, 2015).

Berkembangnya teknologi transfusi saat ini, menyebabkan darah sudah dapat diolah menjadi berbagai komponen spesifik yang dapat ditransfusikan sesuai dengan keperluan pasien saja. Kondisi ini tentunya sangat menguntungkan karena dapat mempermudah manajemen ketersediaan darah, serta mengurangi risiko reaksi pasca transfusi bagi resipien. Komponen darah tersebut diantaranya *packed red cells* (PRC), sel darah merah miskin leukosit/*leukodepleted packed red cell* (LD-PRC), trombosit

konsentrat, plasma segar beku/*fresh frozen plasma* (FFP), granulosit/*buffy coat* (Maharani dan Noviar, 2018; Wahidiyat dan Adnani, 2016).

1. Komponen Darah

a. Darah Lengkap / *Whole blood* (WB)

Darah lengkap (WB) adalah cairan yang mengandung berbagai macam sel darah yang bergabung dengan cairan kekuningan yang disebut plasma. Sel darah ini terdiri dari sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan trombosit, memiliki nilai hematokrit 36-44% dan disimpan pada suhu 2-4°C (Maharani dan Noviar, 2018). Transfusi WB dibutuhkan untuk penggantian sel darah merah sesegera mungkin, misalnya pada kasus kecelakaan lalu lintas yang menyebabkan cedera berat sehingga kehilangan darah sangat banyak (lebih dari 30% volume cairan tubuh) (Pekab Blitar, 2019). Komponen darah lengkap (WB) didapat dari pendonor yang telah lolos pemeriksaan seleksi donor dan uji saring IMLTD. Disimpan pada suhu 2-6°C (PMK 91, 2015)

b. Sel Darah Merah Pekat / *Packed Red Cells* (PRC)

Packed Red Cell merupakan salah satu komponen darah yang paling sering ditransfusikan. PRC dibuat dengan menghilangkan sebagian besar plasma dari *Whole blood* dengan cara sentrifugasi (Maharani dan Noviar, 2018). PRC memiliki volume sekitar 200-250 mL dengan kadar hematokrit 55-75% (Hanifah Alya, 2022).

Proses pembuatan PRC dilakukan melalui beberapa tahapan. Darah yang akan dibuat PRC ditampung dalam kantong ganda, biasanya terdiri dari 2-3 kantong steril dengan antikoagulan CPDA-1 yang saling berhubungan secara tertutup. Selanjutnya darah akan dipisahkan komponen PRC nya dengan komponen lain. Pemisahan PRC sebaiknya tidak lebih dari 5-8 jam setelah proses pendonoran (Basu dan Kulkarni, 2014). Pemisahan PRC dari komponen lainnya dapat dilakukan dengan cara sentrifugasi maupun sedimentasi, namun saat ini proses pemisahan PRC secara

sedimentasi sudah mulai ditinggalkan karena membutuhkan waktu yang lama dan pemisahan yang terjadi tidak sempurna (Permenkes RI, 2015).

Seperti *Whole blood*, PRC yang disimpan dalam kantong berisi antikoagulan CPDA-1 pada suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ dapat disimpan selama 35 hari, sedangkan bila disimpan dalam larutan tambahan (buffer, dekstrosa, adenine, manitol) PRC dengan nilai hematokrit 52-60% dapat disimpan hingga 42 hari (Basu dan Kulkarni, 2014; Haroen, 2017). Namun demikian, penelitian yang dilakukan oleh Koch et al. (2008) yang melibatkan 6.002 responden pasien pembedahan jantung, menunjukkan adanya peningkatan efek negatif pada resipien yang ditransfusi menggunakan PRC yang disimpan lebih dari 14 hari dibandingkan penggunaan PRC yang disimpan kurang dari 14 hari (Koch et al., 2008). Oleh karena itu, PRC sebaiknya tidak disimpan lebih dari 14 hari.

Setelah unit *Whole blood* disentrifugasi, plasma dipisahkan dari eritrosit melalui port akses internal ke salah satu kantong satelit yang terpasang pada collection set. Penting untuk menggunakan sistem tertutup (*closed system*). Jika larutan aditif tidak digunakan, maka plasma harus tetap bersama eritrosit untuk memastikan hematokrit kurang dari 80%. Jika hematokrit dari eritrosit tanpa aditif lebih dari 80%, maka suplai nutrisi dan pengawet yang ada kemungkinan tidak dapat mempertahankan eritrosit selama penyimpanan.

Transfusi PRC biasanya dilakukan atas indikasi adanya anemia dengan gejala hipoksia jaringan yang nampak. Hal ini terkait dengan peningkatan kapasitas transportasi oksigen ke jaringan (Muller et al., 2015). Umumnya, transfusi PRC diberikan pada pasien anemia yang tidak mengalami penurunan volume darah, seperti anemia hemolitik, anemia hipoplastik kronik, leukemia baik akut maupun kronik, penyakit keganasan seperti kanker, talasemia, serta pasien gagal ginjal (Kamilah & Widyaningrum, 2019). Beberapa referensi menyebutkan bahwa transfusi PRC 1 kantong pada orang dewasa,

diketahui mampu meningkatkan kadar Hb sebanyak 1 g/dL dan Ht sebesar 3%. Pada pasien anak-anak, setiap transfusi PRC dengan dosis 3 mL/kg BB, diketahui mampu meningkatkan kadar Hb sebesar 1 g/dL dan Ht sebesar 3% (Lee & Ness, 2007; Muller et al., 2015).

Seperti halnya transfusi darah yang menggunakan *Whole blood*, transfusi menggunakan PRC juga memiliki potensi efek samping yang buruk bagi resipiennya. Efek samping tersebut dapat berupa terjadinya reaksi transfusi, dari yang ringan seperti gatal dan timbulnya bercak kemerahan, hingga yang berat seperti demam dan kerusakan berbagai organ (Hendrickson & Hillyer, 2009). Hal ini disebabkan PRC masih mengandung sel leukosit dan trombosit selain eritrosit. Antibodi leukosit dan trombosit diketahui berpotensi menyebabkan reaksi transfusi pada resipien (Djoerban, 2017). Oleh karena itu, biasanya dilakukan proses penghilangan leukosit pada PRC yang akan ditransfusikan pada resipien dengan risiko yang tinggi untuk menurunkan potensi reaksi pasca transfusi (Racines et al., 2019).

c. Konsentrat Trombosit / *Thrombocyte Concentrate* (TC)

Kandungan utama TC adalah trombosit dengan volume sekitar 50mL suhu simpan antara 20-24°C dengan lama simpan 3 hari tanpa agitasi dan 5 hari dengan agitasi. TC berguna untuk meningkatkan jumlah trombosit pasien, dengan post transfuse rata-rata pada dewasa 5000-10000/ μ L. indikasi utama terapi trombosit adalah untuk individu dengan trombositopenia simptomatik (Maharani dan Noviar, 2018).

Konsentrat Trombosit / *Thrombocyte Concentrate* (TC)

Komponen TC diperoleh dari kantong WB (triple)

1. Disentrifugasi untuk mendapatkan sejumlah trombosit yang memadai di dalam plasma
2. Trombosit di sedimentasi melalui sentrifugasi cepat
3. Plasma dipindahkan dan ditinggalkan sekitar 50 hingga 70 mL

4. Trombosit didiamkan selama 1 jam, kemudian dimasukkan ke dalam agitator dan inkubator suhu 22-24°C sehingga tersuspensi Kembali (PMK 91, 2015)

d. Plasma Segar Beku / *Fresh Frozen Plasma* (FFP)

Kandungan utama FFP adalah plasma dan faktor pembekuan labil (VIII, V), protein plasma dengan volume sekitar 150 – 220 mL dan disimpan pada suhu -18°C selama satu tahun. Ditransfusikan dalam waktu 6 jam setelah dicairkan. Indikasi pemakaian FFP adalah pada defisiensi faktor pembekuan dengan gangguan hemostatik, rekonstruksi sel darah merah untuk transfusi tukar pada bayi baru lahir (Maharani dan Noviar, 2018). Komponen FFP didapat dari kantong WB (double) yang ditampung ke dalam sistem kantong darah steril dengan kantong transfer yang terintegrasi. FFP dipisahkan setelah sentrifugasi dengan putaran cepat dari WB dan dibekukan dengan cepat pada suhu -30°C hingga ke intinya yang akan menjaga fungsi dari faktor koagulasi labil kemudian disimpan dalam freezer selama 1 tahun (PMK 91, 2015).

e. Kriopresipitat / *Cryopresipitat Anti Hemolytic Factor* (AHF)

Kandungan utama AHF adalah faktor pembekuan VIII, XIII, faktor Von Willebrand dengan volume sekitar 50 mL dan disimpan pada suhu -18°C selama satu tahun. Indikasi penggunaan pada saat perdarahan yang mengancam nyawa (Maharani dan Noviar, 2018) Komponen AHF didapat dari FFP asal WB (triple)

1. Dicairkan terlebih dahulu semalaman (overnight) pada suhu 2-6°C.
2. FFP disentrifugasi menggunakan pemutaran cepat suhu 2-6°C.
3. Plasma yang sudah miskin *cryoprecipitate* dipindahkan dan dibekukan ulang dengan cepat (PMK 91, 2015)..

f. Darah Merah Pekat Miskin Leukosit (PRC *Leukodepleted*)

PRC *leukodepleted* adalah PRC yang sebagian besar sel leukosit nya telah dibuang. Setiap kantong *Whole blood* diketahui dapat mengandung rerata jumlah leukosit sebanyak lebih dari 1×10^9 sel

leukosit. Jumlah leukosit ini akan diturunkan melalui proses *leukodepletion* sehingga jumlahnya memenuhi standar yang ditetapkan. Berdasarkan standar dari *American Academy of Blood Banks* (AABB) jumlah sel leukosit pada PRC *leukodepleted* adalah kurang dari 5×10^6 sel per unit PRC (Racines et al., 2019). Berbeda dengan AABB, Permenkes No. 91 tahun 2015 mempersyaratkan jumlah leukosit yang lebih rendah, yaitu kurang dari 1×10^6 sel per unit PRC (Permenkes RI, 2015).

Darah Merah Pekat Miskin Leukosit (PRC *Leukodepleted*)

Komponen PRC *Leukodepleted* (PRC-LD) adalah sel darah merah yang jumlah leukositnya sebagian besar telah dibuang.

1. Siapkan kantong darah PRC yang akan difiltrasi dan kantong darah filter *Leukodepleted*
2. Beri identitas pada kantong filter *Leukodepleted* sesuai dengan identitas yang tertera pada kantong darah PRC yang akan difiltrasi dan kunci klem pada selang.
3. Homogenkan kantong darah PRC kemudian sambungkan selang kantong PRC dengan selang kantong LD secara steril dengan alat SCD (*Sterile connecting device*).
4. Buka klem yang ada pada kantong filter *Leukodepleted* kemudian letakkan secara vertikal pada tiang khusus untuk filtrasi *Leukodepleted* dengan posisi kantong darah PRC berada di atas dan kantong filter *Leukodepleted* berada di bawah
5. Setelah proses filtrasi selesai, segera letakkan kantong darah PRC *Leukodepleted* tersebut ke dalam *Blood Bank Refrigerator* suhu $2-6^{\circ}\text{C}$
6. Kantong darah PRC *Leukodepleted* bisa ditransfusikan (PMK 91, 2015)

Proses *leukodepletion* pada PRC dapat dilakukan menggunakan beberapa metode, yaitu filtrasi menggunakan leukofilter, pencucian sel eritrosit, sentrifugasi dan penghilangan *buffy coat*, pembekuan *deglycerolization* sel darah merah, dan proses pemisahan komponen

melalui proses apheresis. Saat ini, metode *leukodepletion* yang sering digunakan adalah filtrasi dan apheresis. Hal ini dikarenakan kedua metode tersebut dapat memenuhi standar jumlah leukosit yang dipersyaratkan yaitu $< 1 \times 10^6$ sel per unit PRC. Metode yang lain diketahui tidak mampu menurunkan jumlah leukosit sesuai standar. Metode sentrifugasi dan penghilangan *buffy coat* diketahui hanya mampu menurunkan jumlah leukosit sampai 10^8 sel per unit PRC. Metode pencucian eritrosit diketahui mampu menurunkan leukosit sampai 10^7 sel per unit PRC, sedangkan metode pembekuan *deglycerolization* sel darah merah mampu menurunkan leukosi sampai $10^6 - 10^7$ sel per unit PRC (Sharma dan Marwaha, 2010).

Transfusi menggunakan PRC *leukodepleted* memiliki beberapa tujuan, diantaranya adalah untuk menurunkan kejadian reaksi *febrile non-hemolytic transfusion reactions* (FNHTR). Penelitian yang dilakukan oleh Kamilah dan Widyaningrum (2019) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara jenis PRC yang ditransfusikan dengan kejadian FNHTR. Insiden FNHTR pada transfusi menggunakan PRC *leukodepleted* jauh lebih rendah bila dibandingkan transfusi menggunakan PRC (Kamilah dan Widyaningrum, 2019). Literatur lain menyebutkan penggunaan PRC *leukodepleted* mampu menurunkan insiden FNHTR sampai 60% (American Red Cross, 2021). Selain menurunkan insiden FNHTR, penggunaan PRC *leukodepleted* juga mampu menurunkan insiden *HLA alloimmunization* dan *HLA mediated platelet refracton* hingga 50-80%. PRC *leukodepleted* juga digunakan untuk mencegah terjadinya *immunomodulation* pada resipien yang mengalami transplatasi *hematopoietic stem cell* dan solid organ seperti ginjal, serta penyakit keganasan (American Red Cross, 2021; Basu dan Kulkarni, 2014).

Beberapa penelitian telah membuktikan keuntungan penggunaan PRC *leukodepleted* pada beberapa kasus transfusi. Penggunaan PRC *leukodepleted* terbukti mampu mencegah kematian dan infeksi pada

pasien yang menjalani operasi pembedahan jantung (Racines et al., 2019).

3. Reaksi Transfusi

Reaksi transfusi adalah efek samping yang ditimbulkan oleh transfusi darah, baik *Whole blood* maupun komponennya. Reaksi transfusi dapat terjadi secara akut saat transfusi sedang berlangsung, namun ada juga reaksi yang terjadi beberapa hari sampai minggu setelah proses transfusi (*delayed transfusion reaction*) (Sari, Aliviameita; dkk, 2020). Reaksi transfusi memiliki spectrum gejala yang luas, dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa resipiennya. Gejala yang timbul dapat berupa demam, menggigil, urtikaria dan gatal. Beberapa gejala yang lebih berat dapat berupa demam tinggi, gangguan pernafasan, hipotensi dan hemoglobuniria. Reaksi transfusi dengan gejala yang ringan, terkadang tidak memerlukan penanganan medis, namun gejala yang berat memerlukan penanganan medis yang lebih serius (Suddock dan Crookston, 2023).

a. Jenis-jenis Reaksi Transfusi

1) Reaksi yang terkait dengan imunitas

Reaksi transfusi yang terkait dengan sistem imun biasanya terjadi akibat adanya ketidakcocokan antara darah atau komponen darah yang ditransfusikan dengan resipien. Reaksi ini dapat terjadi akibat adanya antibodi pada darah resipien atau adanya antibodi yang terbentuk sebagai respon adanya antigen asing yang masuk ke dalam tubuh (*alloantibody*) serta adanya antibodi yang terdapat pada darah donor. Reaksi transfusi yang terkait imunitas ini dapat berupa reaksi alergi yang ringan, FNHTR, hemolitik akut, syok anaphylactic dan *transfusion associated lung injury* (TRALI) (Aubron et al., 2018; Jasinski et al., 2019; Suddock dan Crookston, 2023).

2) Reaksi yang tidak terkait dengan imunitas

Reaksi transfusi yang tidak terkait sistem imun biasanya disebabkan oleh adanya transmisi penyakit atau akibat efek fisik dari transfusi. Salah satu bentuk reaksi transfusi non imunologi adalah reaksi sepsis akibat adanya kontaminasi bakteri atau endotoksin pada darah atau produk darah yang ditransfusikan. Kontaminasi ini dapat terjadi pada saat pengambilan darah akibat tidak cukupnya desinfeksi pada lengan yang akan diambil darahnya, serta adanya bakteri pada sirkulasi darah donor. Sebab lain terjadinya kontaminasi pada darah atau produk darah adalah akibat kurang hati-hatinya pemrosesan darah di UTD atau BDRS (Suddock dan Crookston, 2023).

3) Reaksi transfusi akut

Reaksi transfusi yang dimediasi imunitas (*immune-mediated*) umumnya terjadi karena *mismatch* (ketidakcocokan) atau inkompabilitas produk transfusi terhadap resipien (Sari, Aliviameita; dkk, 2020). Reaksi transfusi akut dapat berupa reaksi alergi ringan, syok anafilaksis, FNHTR, sepsis, reaksi hemolitik akut dan *transfusion associated circulatory overload* (TACO). Reaksi alergi yang ringan, biasanya disebabkan oleh adanya reaksi hipersensitivitas akibat adanya protein asing yang ada di dalam darah donor. Syok anafilatik merupakan reaksi yang sejenis dengan reaksi alergi, namun dengan efek yang lebih berat. FNHTR umumnya disebabkan adanya pelepasan berbagai sitokin oleh sel leukosit dari donor. Reaksi sepsis biasanya disebabkan oleh adanya kontaminasi bakteri atau endotoksin pada darah donor. Reaksi hemolitik akut biasanya disebabkan oleh adanya antibodi resipien terhadap sel eritrosit donor, atau adanya kerusakan pada sel eritrosit donor sebelum ditransfusikan. Reaksi TACO terjadi jika volume transfusi berlebihan, sehingga menyebabkan hypervolemia (Siddon et al.,

2018; Tariket et al., 2018; Scher et al., 2018; Suddock dan Crookston, 2023).

4) Reaksi transfusi tunda

Reaksi transfusi yang tertunda (*delayed transfusion reaction*) dapat berupa reaksi hemolitik yang tertunda dan reaksi *transfusion-associated graft-versus-host disease*. Reaksi hemolitik yang tertunda disebabkan oleh adanya respon imun terhadap antigen asing yang pernah terpapar sebelumnya. Paparan antigen tersebut, biasanya terjadi melalui transfusi. Reaksi *transfusion-associated graft-versus-host disease* terjadi akibat adanya pencangkakan sel limfosit dari donor ke dalam sumsum tulang resipien, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan pada sistem imun. Sel limfosit dari donor akan menganggap organ resipien sebagai benda asing, sehingga memberikan reaksi perlawanan, sementara sistem imun pasien gagal membersihkan sel limfosit tersebut. Reaksi ini sangat jarang terjadi, namun berakibat fatal bagi resipiennya (Suddock dan Crookston, 2023).

Berbagai perubahan tersebut, menyebabkan kualitas PRC sebaiknya dikontrol secara ketat selama penyimpanan. Hal ini dilakukan untuk menjamin kualitas PRC sebelum ditransfusikan ke resipien. Berdasarkan Permenkes No. 91 tahun 2015 tentang standar layanan transfusi darah, ada beberapa parameter yang harus diperiksa dalam pelaksanaan *quality control* pada PRC selain pemeriksaan IMLTD. Parameter tersebut diantaranya adalah volume, kadar Hb, kadar Ht dan kontaminasi bakteri. Pemeriksaan parameter-parameter tersebut, harus dilakukan minimal pada 4 kantong setiap bulannya (Permenkes RI, 2015).

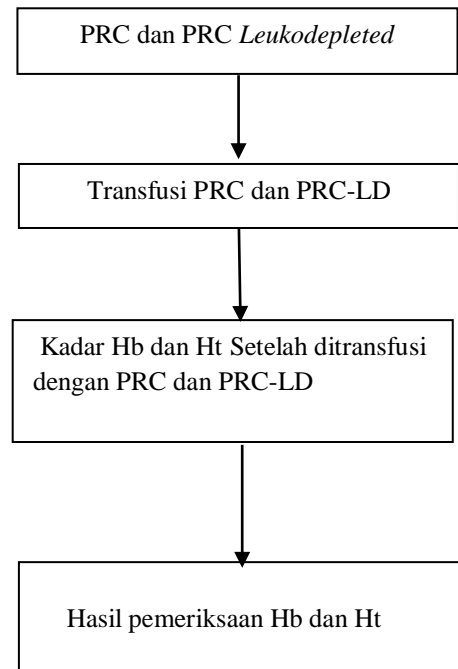
Tabel 2.2 Spesifikasi dan Pengawasan Mutu Komponen Darah PRC

Nama Komponen	<ol style="list-style-type: none"> 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	<p>Diperoleh dengan membuang sebagian besar volume plasma dari darah lengkap.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 telah dibuang.
Persiapan	<ol style="list-style-type: none"> 1. PRC: plasma dibuang dari darah lengkap setelah sentrifugasi. 2. PRC-BR: plasma dan 20 - 60 mL <i>buffy coat</i> dipisahkan setelah sentrifugasi. 3. PRC-LD: <ol style="list-style-type: none"> a. Filtrasi darah lengkap dalam waktu 48 jam setelah pengambilan darah dilanjutkan dengan sentrifugasi dan pemindahan plasma ATAU 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 mL	minimal 4 per bulan	
	1. PRC-BCR dari 450 MI	250±50 mL 195±39 mL		
	2. PRC-BCR dari WB 350 mL			
	1. PRC-LD dari WB 450 mL	Akan ditetapkan sesuai sistem yang digunakan	1% dari total kantong minimal 4 per bulan	75%
	2. PRC-LD dari WB 350 mL			
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

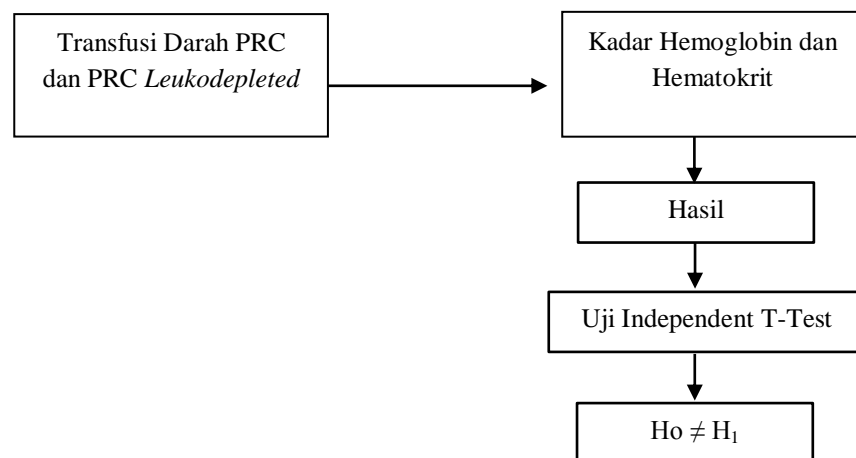
Sumber: PMK No.91, 2015

E. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Variabel Bebas

Variabel Terikat

Gambar 2.3 Kerangka Konsep

G. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat perbedaan antara kadar Hb dan Ht pada pasien talasemia yang ditransfusi dengan PRC dan PRC *leukodepleted*.

H_1 : Terdapat perbedaan antara kadar Hb dan Ht pada pasien talasemia yang ditransfusi dengan PRC dan PRC *leukodepleted*.