

BAB I PENDAHULUAN

Transfusi darah merupakan hal yang sangat berisiko, dimana bila terpapar dengan sel darah merah yang bersifat alogenik dapat menimbulkan alloimunisasi bagi sipenerima transfusi, maka dari itu pemberian darah yang kompatibel dapat menurunkan risiko komplikasi transfusi (Arthur *and* Stowell, 2023). Transfusi darah dimaknai memasukkan komponen darah pada pasien yang mengalami anemia berat, kondisi anemia berat dengan indikator hemoglobin rendah < 8 gr/dl pada dewasa dan <5 gr/dl pada anak-anak, Adapun penyebab anemia berat dapat berupa akut maupun kronik, hal ini disebabkan oleh gangguan pembentukan sel darah atau adanya perdarahan (Andriastuti *et al.*, 2014)

Pemeriksaan pra-transfusi adalah serangkaian prosedur pemeriksaan pencocokan darah pasien dan darah donor sebelum diberikan kepada resipien. Tujuan pemeriksaan ini untuk mengetahui ada atau tidaknya antibodi baik pada darah donor maupun darah pasien yang dapat bereaksi dengan darah resipien (Kesehatan, 2015). Pengujian pra-transfusi merupakan proses penting dan berisiko yang harus mempertimbangkan reaksi samping dari pemberian transfusi kepada resipien. Penetapan *compatibilitas* merupakan hal kompleks yang dimulai dari penerimaan sampel, melihat histori golongan darah ABO dan golongan darah rhesus (D), skrining dan identifikasi antibodi, pencocokan silang serasi dan pemilihan darah yang tepat (White, 2009). Pemeriksaan pra-transfusi terhadap pasien yang akan menerima transfusi untuk menjamin kecocokan golongan darah ABO dan antibodi *irregular* yang dapat bereaksi dengan sel darah donor. Terbentuknya antibodi *irregular* dapat menyulitkan terapi dan uji kompatibilitas pra-transfusi (Ningrum *et al.*, 2018).

Sistem penggolongan darah menurut *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) telah ditemukan sebanyak 44 sistem golongan darah yang mengandung >345 antigen sel darah merah yang terdiri dari >1.600 alel, antigen diturunkan secara polimorfik yang terletak pada permukaan sel darah merah, diperlukan analisis sekuensing untuk mengkataristik sistem golongan darah. Hasil penelitian pada penduduk pulau Norfolk sebuah daerah terisolasi di Australia, dimana terdapat sistim golongan ABO golongan A1 sebanyak (45,37%) golongan O (35,19%), namun golongan darah Kidd terjadi peningkatan prevalensi sebanyak 12,04% dibanding prevalensi Eropa sebanyak

5,96% (O'Brien *et al.*, 2023). Pentingnya diketahui frekuensi antigen golongan darah pada semua etnik dimaksudkan agar pemberian transfusi aman terutama pada kasus multi-transfusi. Penelitian oleh Tarek *et.all* di NBTC dan Bank Darah Intitute Kanker Nasional Universitas Kairo, melakukan *fenotyping* sistem rhesus (D, C, E, c, e), hasil didapat prevalensi pada ras Kaukasia pada rhesus D (84%), e (97,45%), C (67,5%), K (8,23%), k(99%). Anti- S dan s (56,77% dan 86,1%) yang hampir sama dengan Kaukasia dan India. golongan darah Duffy (Fya dan Fyb 26,66% dan 48,87%). Anti- Lea (26,26%) hampir sama dengan populasi Afrika dan Eropa, antigen Jka (83,88%) mirip populasi India. Jkb (58,76%), Leb (46,49%), N (40,1%), antigen M (78,99%) hampir sama populasi Eropa dan Asia (TAREK *et al.*, 2018).

Compatibilitas test dimaksudkan untuk mencegah transfusi darah yang tidak, kompatibel, pengujian pra-transfusi meliputi uji golongan darah ABO dan Rhesus, skrining antibodi dan *Cross Matching test*. Tujuan dilakukan *crossmaching test* untuk mendeteksi ketidakcocokan ABO dan antibodi terhadap sel darah merah donor dalam medium suhu 37°C dan pengujian antiglobulin secara tidak langsung (*Indirect Antiglobulin Test/IAT*) harus dilakukan (Chidtrakoon *et al.*, 2020). Serangkaian pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menyiapkan darah yang cocok untuk pasien untuk menghindari reaksi tranfusi, karena pemberian golongan darah ABO yang tidak cocok dapat berakibat fatal, pemeriksaan meliputi pencocokan golongan darah, *crossmach* dan skrining antibodi (Siegel, 2001).

Pada transfusi darah antigen sel darah merah dapat bereaksi dengan antibodi pada plasma donor karena eritrosit memiliki banyak antigen pada permukaan membrannya sebagai dasar penentuan golongan darah. Permukaan membran sel darah merah memiliki banyak epitope sebagai ekpresi dan kekuatan reaksi spesifik pada pemeriksaan golongan darah. Ukuran epitope <10.000 Dalton yang bersifat imunogenik (Aliviameita, 2020). Antigen didefinisikan sebagai substansi atau molekul yang dapat merangsang terbentuknya antibodi, reaksi dengan antibodi diproduksi di sel B atas rangsangan imunogen. Semua imunogen berupa antigen, namun tidak semua gen bersifat ummunogen, dikatakan imunogen apabila mampu merespon sistem imun dengan bantuan sel T. Bagian antigen yang dapat berinteraksi dengan sistem imun disebut Epitop (Aliviameita, 2020). Antigen golongan darah merupakan suatu gen yang

melekat pada sel darah merah yang dapat menstimulasi antibodi imun dan menyebabkan hemolisis. Pemeriksaan antigen golongan darah penting dilakukan untuk penyelamatan pasien yang menerima transfusi darah (Li and Guo, 2022).

Antibodi merupakan glikoprotein yang berikatan khusus dengan substansi antigen. Strukturnya terdiri dari rantai berat (*heavy chain*), rantai ringan (*light chain*) yang dihubungkan dengan ikatan sulfida (S-S), enzim poetic memecah menjadi dua rantai berat dan ringan, bila rantai berat dan ringan sama yang dibentuk domain terminal-N disebut *fab*, namun bila memiliki rantai berat saja disebut fragmen *fc* yang dibentuk domain terminal C, bagian fragmen yang mampu mengikat antigen adalah fragmen *fab* dan *binding site* (Alivameita, 2020). Antibodi terdiri dari IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE (Alivameita, 2020)

Kelompok antibodi Rhesus C,c,D,E,e, dapat menimbulkan reaksi transfusi *Hemolitic Disease Fetus of Newborn* (HDFN), antibodi ini melewati plasenta dan dapat menghancurkan sel darah janin yang menyebabkan edema, asithes, hidrops bahkan kematian. Dalam sebuah penelitian di Taiwan terdapat kasus HDFN sebanyak 0.01% yang disebabkan oleh anti-E (Chuang and Chang, 2022).

Antibodi *regular* adalah antibodi alami yang biasa ditemukan pada setiap individu seperti sistim ABO dan Rhesus (Françoise *et al.*, 2021). Selain itu antibodi lain seperti anti-M, anti-N, anti-S dan anti-P juga termasuk antibodi *regular*. Antibodi MNS secara natural dapat ditemukan pada donor yang sehat, seperti studi yang dilakukan oleh Gerg *et.al* sebanyak 47.450 pendonor yang diskriming antibodi ditemukan sebanyak 46 terdapat alloantibodi dengan prevalensi sistim M,N,S sebanyak 0,09% yang didominasi jenis kelamin Perempuan (Garg *et al.*, 2014). Sedangkan antibodi *irregular (unexpected antibodies)* adalah antibodi yang didapat karena adanya paparan dari luar seperti kehamilan atau transfusi darah. Apabila seseorang pernah mendapatkan transfusi, maka memungkinkan muncul antibodi baru dalam tubuhnya, karena terpapar antigen donor. Kelompok antibodi *irregular* adalah sistim rhesus (C, c, D, E, e), anti-Lewis, anti-Duffy dan anti-Kidd. Transfusi berulang memiliki risiko lebih besar terpapar antibodi seperti kasus pasien Thalasemia. Antibodi *irregular* dapat menimbulkan hemolisis (alloantibodi eritrosit), *febril non hemolitic transfusion reaction (FNHTR)* atau alloantibodi lekosit dan transfusi trombosit refakter (aloantibodi trombosit) (Amalia *et al.*, 2021). Antibodi

irregular berupa autoantibodi juga dapat mempersulit identifikasi antibodi, karena sebagian besar bereaksi dengan sel darah merah terutama pada kasus *Autoimun Hemolytic Anemia (AIHA)* tipe hangat, sekitar 47% (23 dari 49) anak ditemukan AIHA setelah terjadi infeksi yang mengalami kondisi imunologis dari riwayat siptopenia autoimun atau limfadenopati kronis/splenomegaly (Kalfa, 2016).

Transfusi darah dari donor yang allogenik dapat memicu terbentuknya alloantibodi pada resepien karena adanya perbedaan antigen golongan darah pada donor dan resepien, paparan antigen secara berulang dapat terjadi pada pasien hemodialisa, thalassemia dan keganasan lainnya, hal ini dapat meningkatkan potensi munculnya antibodi yang dapat menimbulkan reaksi hemolitik maupun HDN. Telah dilaporkan sekitar 4-60% pasien paska transfusi terindikasi adanya alloantibodi. Penelitian yang dilakukan oleh Budhiaty pada 170 subjek, berdasarkan variabel dan faktor terbentuknya antibodi seperti diagnosis, jumlah transfusi dan frekuensi transfusi, ditemukan prevalensi antibodi 1:8, alloantibodi pada transfusi berulang sebanyak 9,41% dan transfusi tidak berulang 1,17%. Diduga ditemukannya anti-E, anti-K, anti-Kpa, anti-Cw dan Cob (Budhiaty, 2013)

Alloantibodi didapat karena adanya alloimunisasi dari paparan antigen sel darah merah, lekosit atau trombosit dari darah donor sebagai ekspresi gen heterozigot yang ditransfusikan secara acak pada spesifik golongan darah ABO. Reaksi transfusi lambat sebagai respons antibodi amnemnesik muncul dalam 48-72 jam, mencapai puncaknya 7-10 hari, antibodi berupa IGg ini dapat menyebabkan transfusi hemolitik lambat (Thakral *et al.*, 2008). Penelitian lain yang dilakukan oleh Christoper *et.al*, terdapat 30 persen alloantibodi dari induksi yang disebabkan oleh paparan sel darah merah (Tormey and Hendrickson, 2019). Kasus alloantibodi banyak ditemukan pada sistim Rhesus dan Kell. Pada penderita Thalasemia mayor sekitar 2,87-37% telah dilaporkan terjadi alloantibodi yang bervariasi (Davari and Soltanpour, 2016).

Selain transfusi darah alloimunisasi dapat diperoleh dari perpindahan Immunoglobulin (IgG) dari ibu ke janin melalui plasenta karena selama kehamilan IgG secara aktif bermigrasi ke janin melalui plasenta. Munculnya anemia hemolitik seperti pada kasus *Hemolytic Fetus Disease of Newborn (HFDN)* karena dimediasi oleh monosit jika kompensasi eritropoesis tidak memadai. Kondisi hemolisis menyebabkan

hiperbilirubinae pada minggu pertama hingga kedua paska kelahiran (De Winter *et al.*, 2023). Timbulnya reaksi *Hemolytic Fetus of Newborn* (HFDN) dari anti K, anti -E dan anti-c menunjukkan adanya aktifitas antibodi selain D, dalam sebuah penelitian dijelaskan bahwa antibodi non D yang berisiko adalah dari yang terberat, yaitu anti-E, anti-K dan anti-c (Singh *et al.*, 2022).

Skrining antibodi pasien dimaksudkan untuk mendeteksi antibodi yang signifikan secara klinis. Sel panel yang digunakan dapat mengekspresikan gen seperti C,c,D,E,e, K,k,Fya, Fyb, Jka, s,M,N dan Lea (White, 2009). Selain itu untuk melihat ada atau tidaknya antibodi *irregular* di dalam darah pasien sehingga dapat terhindar dari reaksi transfusi tipe lambat. Pemeriksaan antibodi terhadap tujuh puluh sampel diperoleh antibodi *irregular* pada anti-E sebanyak 34 (48%) (Ningrum *et al.*, 2018). Sedangkan identifikasi antibodi bertujuan untuk meminimalisasi reaksi transfusi dan mempercepat proses penyediaan darah bagi pasien (Trudell, 2005).

Selain adanya antibodi spesifik, pada pemeriksaan pra-transfusi dapat ditemukan juga antibodi non spesifik, contohnya pada penyakit *Anemia Hemolytic Autoimun* (AIHA). Munculnya reaksi antibodi karena dimodulasi oleh Autoantibodi pada pasien yang bereaksi dengan sistem komplemen. yang dapat diamati pada pemeriksaan *Direct Antiglobulin Test* (DAT). Manifestasi klinis dimulai dari munculnya hemolisis yang tidak terkendali karena adanya penghancuran sel darah merah prematur pada intravaskuler dan ekstrasvaskuler dan pada akhirnya pasien mengalami anemia hemolitik dengan gejala pucat, kelelahan, urin gelap, kuning, splenomegaly, kronis batu empedu dan colesistitis (Kalfa, 2016).

Beberapa antibodi lain yang dapat menimbulkan reaksi transfusi adalah antibodi Lewis yang merupakan golongan antibodi natural (IgM) meskipun jarang menimbulkan *Hemolytic Transfusion Reaction* (HTR) karena tidak signifikan secara klinis, pada tes globulin antibodi ini tidak bereaksi pada suhu 37°C, namun reaksi timbul karena agglutinin dapat mengikat komplemen. Antigen Lewis pada darah yang akan ditransfusikan dapat menetralkan antibodi Lewis pada pasien (Gayathri and Gupta, 2020). Antibodi M di China lebih banyak ditemukan dibanding antibodi N sejak sistem golongan darah MNS pertama kali ditemukan oleh Leinsteiner dan Levine tahun 1927, dimana antigen tersebut dapat dideteksi saat kehamilan (Liang *et al.*, 2023). Peneliti yang

dilakukan oleh Makroo *et.al* terhadap 49.077 ditemukan 427 teridentifikasi antibodi yang terdiri dari 308 antibodi spesifik dengan persentase 8,22% anti M, 2,965 anti N dan 1,31% anti lewis (anti-Lea 0,65% dan anti-Leb 0,65%) (Makroo *et al.*, 2014).

Antibodi *Irregular* dapat muncul karena beberapa faktor, antara lain melalui paparan antigen asing, kehamilan, memiliki riwayat transfusi darah atau karena adanya *autoimmun*. Kejadian ini bisa terjadi pada semua kelompok termasuk jenis kelamin, golongan darah dan usia. Munculnya antibodi *irregular* karena *antigen typing* pada sel darah merah donor tidak sesuai dengan *antigen typing* pasien, terbentuknya antibodi *irregular* tidak bisa dihindari hanya dengan skrining antibodi, tetapi harus dilakukan *antigen typing*. Identifikasi antibodi diperlukan untuk menyiapkan darah yang cocok untuk pasien, karena jika pasien telah diketahui memiliki antibodi tertentu bila memerlukan transfusi darah, maka akan diberikan darah donor yang tidak mengandung antigen berlawanan dengan antibodi pada pasien.

Berdasarkan latar belakang di atas permasalahan dalam penelitian ini adalah, apakah ada hubungan antibodi *irregular* terhadap riwayat transfusi berdasarkan jenis kelamin, golongan darah dan usia. Bila ditinjau berdasarkan jenis kelamin dengan pertimbangan baik laki-laki maupun perempuan bisa mengalami transfusi darah, perempuan lebih banyak mendapatkan transfusi karena lebih banyak mengalami anemia dibanding laki-laki selain itu perempuan dimungkinkan mengalami kehamilan dan dapat terpapar antigen asing yang tidak ia miliki. Berdasarkan golongan darah dimana penerima transfusi merupakan semua kelompok golongan darah, namun pada suatu wilayah tertentu seperti golongan darah O dan B di Indonesia merupakan kelompok mayoritas dibanding golongan A dan AB. Bila ditinjau dari usia, dimungkinkan semua kelompok usia dapat mengalami alloantibodi karena dari usia bayi hingga dewasa dan manula banyak faktor yang dapat menyebabkan seseorang mendapatkan alloantibodi, misalnya pada bayi dapat terjadi kasus *Hemolitic Deases of Newborn* (HDN) karena perpindahan immunoglobulin (IgG) dari ibu ke bayi melalui plasenta saat kehamilan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan terbentuknya antibodi *irregular* dengan riwayat transfusi bila dilihat dari faktor jenis kelamin, golongan darah dan usia. Adapun manfaat penelitian adalah sebagai rekomendasi bank data UTD PMI Kabupaten Bekasi mengenai pelaporan antibodi *irregular* pada pasien riwayat transfusi

yang dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, golongan darah serta usia, selain itu dapat dijadikan sebagai studi epidemiologi atau kajian terhadap prevalensi antibodi *irregular* yang ditemukan. Manfaat lain dapat dijadikan sebagai rekomendasi dalam membuat kebijakan terkait pemeriksaan pra-transfusi. Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat hubungan terbentuknya antibodi *irregular* terhadap riwayat transfusi, jenis kelamin, golongan darah dan usia.

