

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Transfusi darah dan komponennya menjadi bagian penting dalam penatalaksanaan pasien saat ini. Transfusi darah merupakan terapi suportif yang sangat vital dalam penanganan pasien terutama pasien dengan kelainan hematologi dan keganasan. Sebagian besar pasien tersebut membutuhkan transfusi darah terutama komponen eritrosit selama perjalanan penyakit atau bahkan sepanjang hidupnya yang diberikan secara berulang (Schonewille *et al*, 1999; Agrawal *et al*, 2016). Transfusi darah berulang jika menerima tiga unit produk darah atau lebih (Rodrigues *et al*, 2017).

Efek dari transfusi darah berulang adalah terjadinya alloimunisasi pada pasien akibat paparan antigen eritrosit donor, sehingga memunculkan respon pembentukan alloantibodi terhadap antigen eritrosit selain antigen dari sistem penggolongan darah ABO. Antibodi terhadap antigen selain sistem ABO dikenal dengan istilah antibodi non-ABO atau antibodi ireguler. Sebanyak 38 sistem penggolongan darah dengan lebih dari 345 antigen golongan darah yang bertanggungjawab atas terbentuknya alloantibodi eritrosit, tetapi yang diketahui bermakna secara klinis yaitu antibodi terhadap Rh, Kell, Duffy dan Kidd (Yazdanbakhsh *et al*, 2012; Kormoczi and Mayr, 2014; Smart and Amstrong, 2020).

Alloimunisasi eritrosit adalah konsekuensi umum dari transfusi darah dan dapat berpotensi serius. Alloantibodi eritrosit yang signifikan secara klinis muncul

pada lebih dari 30% pasien mendapat transfusi berulang dan dapat menimbulkan masalah besar dalam kasus terapi transfusi jangka panjang (Eder dan Chambers, 2007).

Beberapa pasien yang ditransfusi secara berulang membentuk alloantibodi eritrosit sementara yang lainnya tidak masih belum diketahui mekanismenya secara jelas, diduga karena ada faktor genetik dan non genetik yang memengaruhi (Kormoczi and Mayr, 2014). Beberapa penelitian menunjukkan terdapat berbagai faktor risiko terjadinya alloimunisasi eritrosit seperti kondisi klinis pasien, status inflamasi, faktor genetik, gender, usia, jumlah darah yang ditransfusikan, dan imunogenitas antigen (Schonewille *et al.*, 2006; Verduin *et al.*, 2015). Risiko alloimunisasi menjadi tinggi terutama pada pasien yang menerima transfusi berulang, seperti pasien dengan talasemia dan kelainan hematologi-onkologi. Risiko terbentuknya alloantibodi eritrosit tergantung pada usia, jenis kelamin, dan faktor genetik pasien, serta jumlah dan frekuensi transfusi yang telah dijalannya (Eder dan Chambers, 2007).

Pasien dengan kelainan hemato-onkologi cenderung untuk mendapatkan transfusi eritrosit secara berulang karena kondisi klinis dan keperluan tindakan diagnosis dan terapi, sehingga risiko terjadinya alloimunisasi menjadi meningkat. Frekuensi kejadian alloimunisasi pada pasien hemato-onkologi berkisar 1,9% – 13% (Zaman *et al.*, 2014; Das *et al.*, 2021).

Penelitian Camaano *et al.*, 2015 menyatakan alloimunisasi pada pasien yang mendapat transfusi berulang sebesar 1,2%, prevalensi alloantibodi yang sering terbentuk adalah anti-E (30,8%), anti-K (26,9%), anti-D (7,7%) dan anti-Fya (5,8%). Penelitian di Korea menunjukkan frekuensi terbentuknya alloantibodi pada

pasien yang mendapat transfusi berulang sebesar 4,3%. Jumlah unit eritrosit yang ditransfusikan berkisar 4-15 unit, dengan alloantibodi yang sering terdeteksi yaitu anti-E (45%), anti-c (17%), anti-e (10%), anti-C (7%), anti-Fyb (7%), dan anti-Jka (7%) (Kim *et al.*, 2019).

Faktor genetik yang berpengaruh terhadap terbentuknya alloantibodi eritrosit yaitu gen HLA-DRB1. Studi sebelumnya telah mengidentifikasi kemungkinan hubungan antara fenotipe *human leucocyte antigen* (HLA) dan respons imun terhadap berbagai antigen termasuk antigen eritrosit dan atau antigen trombosit sebagai HPA-1a. Polimorfisme HLA terlibat dalam respon imun. Induksi sintesis antibodi tergantung pada presentasi peptida ke sel T oleh molekul HLA-II dan khususnya HLA-DR (Chiaroni *et al.*, 2005).

Polimorfisme gen HLA-DRB1 berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya alloimunisasi pada transfusi eritrosit. Beberapa bentuk polimorfisme gen HLA-DRB1 seperti alel HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*09 dan HLA-DRB1*4 telah dilaporkan berhubungan dengan alloimunisasi eritrosit pada transfusi berulang dalam penelitian terdahulu. Frekuensi HLA-DRB1*15 lebih tinggi diantara pasien yang memiliki alloantibodi terhadap antigen Rh dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami alloimunisasi (Sippert *et al.*, 2016). Penelitian lain menunjukkan bahwa alel HLA-DRB1*1503 dikaitkan dengan peningkatan risiko alloimunisasi eritrosit terlepas dari spesifisitas antibodi, sedangkan HLA-DRB1*0901 terlihat memberikan perlindungan terhadap alloimunisasi (Yazdanbakhsh *et al.*, 2012). Alel HLA-DRB1 yang dihubungkan dengan peningkatan alloimunisasi ataupun yang bersifat proteksi sejauh ini belum ditemukan datanya di Indonesia.

Alloantibodi yang muncul akibat transfusi berulang dapat menimbulkan suatu kondisi ketidakcocokan antara darah donor dan resipien ketika membutuhkan transfusi berikutnya yang dikenal dengan istilah inkompatibilitas. Inkompatibilitas dibedakan atas inkompatibilitas mayor dan inkompatibilitas minor yang dapat diketahui dari hasil pemeriksaan *crossmatch*. Tujuan penting pemeriksaan *crossmatch* adalah memastikan darah yang ditransfusikan kompatibel atau cocok dengan pasien untuk memberikan dukungan terapi yang maksimum dan kerusakan eritrosit yang minimal. Tipe inkompatibilitas yang muncul akibat alloantibodi adalah inkompatibilitas mayor (Khusna, 2013; Bhattacharya *et al.*, 2018).

Inkompatibilitas *crossmatch* dapat menyebabkan terjadinya reaksi hemolisis intravaskular akut yang mengancam pasien dan menyebabkan kematian. Antibodi dalam plasma pasien akan melisis eritrosit yang inkompatibel, meskipun volume darah inkompatibel hanya sedikit (10 – 50 ml), sudah dapat menyebabkan reaksi berat. Semakin banyak volume darah yang inkompatibel maka akan semakin meningkatkan risiko (Khusna, 2013).

Suatu studi didapatkan insiden inkompatibilitas sebesar 0,69% pada transfusi dan 85% pasien yang mengalami inkompatibilitas tersebut mendapat transfusi berulang. Studi tersebut mendapatkan antibodi terhadap sistem Rh sebagai penyebab paling umum inkompatibilitas dan alloantibodi anti-E adalah penyebab paling banyak (Bhattacharya *et al.*, 2018). Penelitian di Indonesia didapatkan inkompatibilitas terbanyak pada penyakit infeksi (36,2%) dan malignansi (29,6%) dengan golongan darah B (32,9%), rhesus positif (100%) dan tipe inkompatibilitas minor (81,2%) (Irawaty *et al.*, 2016).

Alloimunisasi yang memunculkan alloantibodi dan menyebabkan inkompatibilitas pada *crossmatch* merupakan salah satu penyebab mortalitas yang dikaitkan transfusi, walaupun kematian langsung akibat alloimunisasi relatif jarang terjadi. Alloantibodi menjadi penting secara klinis ketika terdapat kebutuhan transfusi berikutnya. Permasalahan yang paling banyak ditemukan akibat alloimunisasi eritrosit adalah (1) keterlambatan transfusi akibat adanya alloantibodi yang perlu proses untuk diidentifikasi, (2) kesulitan untuk menemukan darah yang kompatibel untuk pasien dengan alloimunisasi, (3) reaksi hemolitik lambat atau reaksi serologis lainnya. Reaksi transfusi hemolitik akut walaupun jarang juga dimungkinkan pada pasien dengan alloimunisasi (Tormey & Hendrickson, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

- 1.2.1 Berapakah kejadian alloantibodi eritrosit pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dan tipe antibodinya?
- 1.2.2 Berapakah kejadian inkompatibilitas *crossmatch* pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dengan alloantibodi positif?
- 1.2.3 Apakah terdapat polimorfisme gen HLA-DRB1 berupa alel HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*09, dan HLA-DRB1*04 pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang?
- 1.2.4 Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen HLA-DRB1 berupa alel HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*09, dan HLA-

DRB1*04 dengan alloantibodi eritrosit pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dengan inkompatibilitas *crossmatch*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Menganalisis hubungan polimorfisme gen HLA-DRB1 dengan alloantibodi eritrosit pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dengan inkompatibilitas *crossmatch*

1.3.2 Tujuan Khusus:

1.3.2.1 Mengetahui kejadian alloantibodi eritrosit pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dan tipe antibodinya

1.3.2.2 Mengetahui kejadian inkompatibilitas *crossmatch* pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dengan alloantibodi positif?

1.3.2.3 Menganalisis polimorfisme gen HLA-DRB1 berupa alel HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*09, dan HLA-DRB1*04 pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang

1.3.2.4 Menganalisis hubungan polimorfisme gen HLA-DRB1 berupa alel HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*09, dan HLA-DRB1*04 dengan alloantibodi eritrosit pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang dengan inkompatibilitas *crossmatch*?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

Penelitian ini bermanfaat sebagai landasan teoritis mengenai hubungan polimorfisme gen HLA-DRB1 dengan alloantibodi eritrosit pada pasien hemato-onkologi yang mendapat transfusi berulang.

1.4.2 Manfaat bagi klinisi

Penelitian ini bermanfaat sebagai bahan pertimbangan bagi klinisi dalam penatalaksanaan pasien hemato-onkologi yang membutuhkan transfusi berulang dengan memperhatikan alel HLA-DRB1 terutama pada keganasan myeloid.

1.4.3 Manfaat bagi masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai ketidakcocokan darah pada transfusi berulang

