

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Transfusi darah adalah prosedur terapi yang paling sering dilakukan pada 15% pasien rawat inap (Panch *et al.*, 2019). Transfusi eritrosit selalu diindikasikan pada kadar Hb <7 g/dL terutama pada anemia akut. Transfusi eritrosit diberikan pada kadar Hb 7-10 g/dL apabila ditemukan hipoksia atau hipoksemia yang bermakna secara klinis dan laboratorium (Kemenkes, 2015). Transfusi eritrosit merupakan salah satu komponen terapi penting pasien dengan penyakit hematologi meliputi anemia aplasia, *myelodysplastic syndrome*, penyakit mieloproliferatif kronik, keganasan hematologi, hemoglobinopati (talasemia mayor dan penyakit sel sabit) (Bhuva and Vachhani, 2017; Valle Neto *et al.*, 2018; Mangwana *et al.*, 2019).

Alloimunisasi dalam konteks kedokteran transfusi mengacu pada pembentukan antibodi terhadap antigen eritrosit non-ABO *non-self* setelah paparan melalui kehamilan, transfusi, atau transplantasi karena perbedaan genetik antara donor dan pasien. Antibodi yang terbentuk disebut alloantibodi. Perkembangan alloantibodi eritrosit memiliki konsekuensi klinis yang penting, terutama pada pasien yang membutuhkan transfusi berulang (Gehrie and Tormey, 2014; Hendrickson and Tormey, 2016; Bhuva and Vachhani, 2017).

Pasien transfusi berulang didefinisikan sebagai pasien yang telah menerima setidaknya tiga unit konsentrat eritrosit (Bhuva and Vachhani, 2017; Rodrigues *et al.*, 2017). Penelitian prospektif yang dilakukan pada pasien bedah menunjukkan 6-10% pasien menghasilkan antibodi eritrosit setelah menerima dua hingga empat

unit konsentrat eritrosit pada saat transfusi pertama (Schonewille *et al.*, 2015; Brand, 2016).

Alloantibodi yang signifikan secara klinis adalah antibodi yang dapat menurunkan kelangsungan hidup eritrosit yang ditransfusikan sehingga menyebabkan peningkatan kebutuhan transfusi, peningkatan morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Pandey *et al.*, 2014; Leisch *et al.*, 2017; Pessoni *et al.*, 2018). Pembentukan alloantibodi dapat menyebabkan reaksi transfusi hemolitik diperantarai imun tipe akut/lambat, serta penyakit hemolitik janin dan bayi baru lahir (Sood *et al.*, 2013; Fridawati dkk, 2016; Tormey and Hendrickson, 2019).

Reaksi transfusi hemolitik merupakan 5% kasus dari reaksi transfusi berat dan merugikan yang terjadi pada sekitar 1% transfusi (Panch *et al.*, 2019). Data Food and Drug Administration (FDA) menunjukkan antibodi *non*-ABO adalah penyebab utama kedua kematian terkait transfusi di Amerika Serikat tahun 2005-2013. Data Serious Hazard of Transfusion (SHOT) Inggris juga mengidentifikasi reaksi transfusi hemolitik dan alloimunisasi sebagai komplikasi transfusi paling umum tahun 2012 (Bolton-Maggs and Cohen, 2013; Gehrie and Tormey, 2014).

Alloantibodi akan mengganggu pemeriksaan uji silang serasi sehingga pemilihan komponen darah yang kompatibel untuk transfusi berikutnya menjadi sulit dan terlambat. Alloantibodi memiliki dampak ekonomi yang sangat besar karena pemilihan komponen darah yang kompatibel memerlukan banyak pemeriksaan yang akan meningkatkan pembiayaan (Sood *et al.*, 2013; Tormey and Hendrickson, 2019; Gerritsma *et al.*, 2021).

Faktor risiko yang berperan dalam terbentuknya alloantibodi meliputi jumlah dan frekuensi transfusi, kehamilan, imunogenisitas antigen, respons dan status imun pasien, penyakit yang mendasari, etnis, dan perbedaan pola antigenik donor dan pasien (Valle Neto *et al.*, 2018; Mangwana *et al.*, 2019). Frekuensi alloimunisasi eritrosit terjadi 0,1-1,37% per unit eritrosit yang ditransfusikan tergantung kondisi klinis dan pengobatan pasien (Leisch *et al.*, 2017).

Berbagai keadaan klinis dan populasi pasien dikaitkan dengan kejadian alloimunisasi yang lebih sering. Pasien yang cenderung membentuk alloantibodi disebut *responder*. Pasien yang tidak memiliki kecenderungan membentuk alloantibodi meskipun terpapar antigen golongan darah *non-self* berulang kali disebut *non responder* (Gehrie and Tormey, 2014).

Frekuensi dan spesifisitas antibodi eritrosit bervariasi sesuai dengan keragaman genetik populasi. Alloimunisasi terjadi pada populasi umum 0,3–2%, individu dengan riwayat transfusi sebelumnya 1,4%-4,24%, pasien keganasan hematologi seperti *myelodysplastic syndrome* 44%, penyandang talasemia 20% dan pasien penyakit sel sabit 18,7 % (Pessoni *et al.*, 2018).

Budhiaty dan Triyono, (2013) mendapatkan prevalensi alloantibodi pada pasien transfusi berulang (pasien talasemia, gagal ginjal kronis dan keganasan) banding pasien transfusi tidak berulang adalah 9,41% banding 1,17% ( $p=0,034$ ). Valle Neto *et al.*, (2018) mendapatkan alloantibodi eritrosit pada 24/153 (15,69%) pasien transfusi berulang. Penelitian Magwana *et al.*, (2019) mendapatkan alloantibodi setelah transfusi berulang pada 18/5886 pasien keganasan (78% keganasan organ padat dan 22% keganasan hematologi).

Alloantibodi harus dipastikan keberadaannya dalam darah pasien sebelum memilih eritrosit yang akan ditransfusikan (Mangwana *et al.*, 2019). Skrining alloantibodi dilakukan melalui *indirect Coomb's test* (ICT) dengan mereaksikan plasma pasien terhadap reagen sel eritrosit golongan darah O menggunakan *gel card* atau *solid phase*. Antibodi pendeteksi yang digunakan adalah *anti-human globulin G* (AHG) (Tormey and Hendrickson, 2019). Hasil ICT positif ditemukan pada 28/1169 pasien yang menerima transfusi darah (Pessoni *et al.*, 2018). Skrining alloantibodi 2–4 bulan setelah transfusi akan mendeteksi sebagian besar antibodi primer (Schonewille *et al.*, 2015; Brand, 2016).

Perkembangan alloantibodi setelah terpapar antigen eritrosit *non-self* dipengaruhi oleh fungsi sel limfosit T pasien dan status penyakit yang mendasari (Dinardo *et al.*, 2013). Respons imun terhadap antigen eritrosit yang ditemui selama transfusi terjadi ketika sel limfosit T CD4+ pasien merespons peptida yang berasal dari protein eritrosit donor yang telah diproses oleh *antigen presenting cell* (APC) resipien dan dipresentasikan melalui *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II (Zimring and Hudson, 2016).

Skrining alloantibodi terhadap 44 pasien keganasan hematologi didapatkan pasien yang mengalami alloimunisasi dibandingkan kelompok kontrol memiliki persentase sel limfosit T CD4+ lebih rendah, sel limfosit T CD8+ lebih tinggi, rasio CD4/CD8 rendah (0,7 banding 1,6,  $p=0,003$ ), persentase sel limfosit B lebih tinggi (30% banding 20%,  $p=0,003$ ) dan penurunan hitung sel limfosit T CD4+ *regulator* (3 banding 12 sel/ $\mu$ L,  $p= 0,043$ ) (Molina-Aguilar *et al.*, 2019).

Penelitian Nickel *et al.*, (2015) terhadap 90 orang anak dengan penyakit sel sabit mendapatkan 26/90 pasien (29%) mengalami alloimunisasi. Kelompok alloimunisasi ditemukan peningkatan persentase sel limfosit T CD4+ memori dan penurunan sel limfosit T CD4+ *naive* secara signifikan dibanding pasien non-alloimunisasi (57% banding 49%,  $p=0,0047$ ) serta tanpa perbedaan signifikan subtype sel imun atau parameter laboratorium lainnya diantara dua kelompok.

Penelitian menunjukkan bahwa alloimunisasi terkait penyakit hematologi disebabkan karena perubahan keseimbangan sistem imun (Yazdanbakhsh, 2016). Analisis subtype sel limfosit T CD4+ dan limfosit T CD8+ dalam *murine model* mendapatkan bahwa alloimunisasi menyebabkan penurunan hitung sel limfosit T CD4+ (Patel *et al.*, 2012). Peningkatan sel limfosit B memori (CD19+, CD38+) ditemukan pada pasien talasemia anak yang mengalami alloimunisasi dibandingkan pasien non-alloimunisasi setelah transfusi berulang menunjukkan perubahan sistem imun yang diinduksi oleh antigen eritrosit (Zahran *et al.*, 2016).

Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang merupakan rumah sakit rujukan provinsi Sumatera Barat. Data transfusi pasien dewasa dengan penyakit hematologi dan angka kejadian reaksi transfusi pada pasien penyakit hematologi dewasa belum diketahui dengan pasti. Penelitian yang menggambarkan perubahan imunologi terkait dengan proses alloimunisasi terhadap antigen eritrosit pada manusia masih terbatas khususnya pada pasien dewasa dengan penyakit hematologi. Spesifikasi peran sel limfosit T CD4+ dalam alloimunisasi eritrosit masih perlu dipelajari lebih lanjut. Penelitian alloimunisasi eritrosit diperlukan untuk mengoptimalkan terapi transfusi dan mengembangkan strategi untuk mencegah alloimunisasi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan pada latar belakang, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang dengan alloantibodi positif?
2. Berapakah hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang dengan alloantibodi negatif?
3. Apakah terdapat perbedaan hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang dengan alloantibodi positif dan alloantibodi negatif?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang berdasarkan kejadian alloimunitisasi eritrosit.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang dengan alloantibodi positif.
2. Mengetahui hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang dengan alloantibodi negatif.
3. Mengetahui perbedaan hitung sel limfosit T CD4+ pada pasien transfusi berulang berdasarkan kejadian alloimunitisasi eritrosit.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Menambah wawasan mengenai peranan sel limfosit T CD4+ dalam alloimunisasi eritrosit, memahami patofisiologi alloimunisasi eritrosit, dan memberikan data dasar penelitian lanjutan mengenai sel limfosit T CD4+ dan alloimunisasi eritrosit.

### **1.4.2 Bagi Klinisi**

Menjadi bahan referensi tentang peranan sel limfosit T CD4+ dalam alloimunisasi eritrosit, patofisiologi alloimunisasi eritrosit, dan pemeriksaan untuk deteksi alloantibodi eritrosit untuk mengoptimalkan terapi transfusi dan mengembangkan strategi untuk mencegah reaksi transfusi karena alloimunisasi eritrosit pada pasien yang mendapat transfusi berulang.

