

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Packed red cell (PRC) adalah produk darah paling penting yang dapat disimpan sekitar 35-42 hari di bank darah dan merupakan terapi terbanyak yang diberikan di dunia. Kualitas PRC selama penyimpanan harus dijaga meskipun tetap terjadi perubahan dalam morfologi, biokimia, dan metabolik yang disebut dengan *storage lesion* (jejas penyimpanan). Kerusakan oksidatif diperkirakan sebagai faktor terpenting dalam *storage lesion* yang disebabkan radikal bebas dan menurunkan kualitas eritrosit yang disimpan (Deyhim *et al.*, 2014).

Storage lesion dapat dibuktikan dari penurunan *adenosine triphosphat* (ATP) dan *2,3 diphosphogliserate* (DPG) dalam eritrosit, peningkatan potasium dan laktat dehidrogenase (LDH) plasma, serta peningkatan kadar hemoglobin (Hb) bebas pada unit PRC. Pemeriksaan kadar Hb bebas adalah parameter yang dapat diperiksa untuk menilai kualitas penyimpanan PRC (Saphiro *et al.*, 2012). Amerika Serikat merekomendasikan batas 1% untuk indeks hemolisis pada akhir penyimpanan PRC meskipun belum menetapkan kadar Hb bebas yang masih dapat diterima (Coker, 2002; Cluitmans *et al.*, 2014).

Eritrosit adalah sel yang mudah mengalami perubahan dan modifikasi karena konstan berada pada lingkungan oksigen (rentan terhadap stres oksidatif dan otooksidasi Hb). Eritrosit tidak memiliki nukleus dan organel lainnya sehingga tidak dapat memperbaiki diri. Penurunan aktivitas antioksidan, oksidasi protein, dan peroksidasi lipid yang terjadi diperkirakan sebagai salah satu

penyebab hilangnya deformabilitas eritrosit (Vani *et al.*, 2015). Kondisi penyimpanan yang dapat mencegah perubahan membran eritrosit yang ireversibel sulit ditentukan karena penyebab utama perubahan struktur membran eritrosit belum dapat dipastikan (Karon *et al.*, 2012).

Penelitian retrospektif yang dilakukan The National Heart, Lung, and Blood Institute terhadap 6002 pasien dengan gangguan kardiovaskular yang menerima 19.584 unit PRC membuktikan *outcome* buruk dan dikaitkan dengan *storage lesion*. Pemberian PRC yang disimpan selama 14-42 hari pada pasien *intensive care unit* (ICU) menunjukkan tingkat mortalitas 2,8% ditambah dengan intubasi lama, kegagalan ginjal, dan sepsis, lebih tinggi dibandingkan yang menerima PRC <14 hari yaitu 1,7% (Roback, 2011).

Frekuensi, patofisiologi, dan mekanisme yang mendasari *storage lesion* PRC masih belum jelas, sehingga sulit untuk menjelaskan dan menghindari *outcome* buruk pada pasien yang menerima PRC yang disimpan lama dibandingkan yang baru. Belum ada pemeriksaan laboratorium yang dapat memastikan konsekuensi klinis dari *storage lesion*, meskipun epidemiologi telah membuktikan tentang efeknya yang bermakna secara klinis (Kor *et al.*, 2009; Roback, 2011).

Brunauer *et al.*, (2011) meneliti bahwa oksidasi lipid membran eritrosit berlanjut selama penyimpanan PRC. Eritrosit secara terus menerus teroksidasi oleh radikal bebas seperti superoksid dan hidrogen peroksida. *Glutation* sebagai antioksidan yang penting dalam pertahanan eritrosit menurun setelah penyimpanan PRC lebih dari 14 hari dan konsekuensinya adalah peningkatan kerusakan oksidatif (Flatt *et al.*, 2014).

Kerusakan fosfolipid membran eritrosit sangat mungkin menjadi faktor yang menyebabkan hilangnya deformabilitas eritrosit dan kemampuannya bertahan secara *in vitro* (Kor *et al.*, 2009). *Reactive oxygen species* (ROS) menyerang fraksi protein pada tingkat membran dan mengawali reaksi peroksidasi lipid yang menyebabkan kerusakan integritas membran dan kematian eritrosit (Stafforoni *et al.*, 2005; Alessandro, 2011).

Eritrosit yang rusak akan melepaskan Hb dan hal ini merupakan salah satu penyebab stres oksidatif melalui reaksi Fenton. Kondisi ini akan diminimalisasi oleh haptoglobin (Hp) yang mengikat Hb bebas dan *hemopexin* (Hpx) yang mengikat heme bebas secara *in vivo* kemudian membawanya untuk dibersihkan di sistem retikulo endotelial. Haptoglobin dan Hpx akan menghambat reaksi oksidasi terhadap Hb dan heme serta membantu menyingkirkannya dari sirkulasi. Peningkatan kadar Hb bebas dan heme yang tidak dapat dinetralisasi oleh Hp dan Hpx terbukti menyebabkan *outcome* buruk bagi manusia (Rifkind *et al.*, 2015).

Pertambahan usia PRC mengakibatkan akumulasi progresif penanda stres oksidatif fraksi lipid (dalam bentuk malondialdehid (MDA) dan derivat prostaglandin). Akumulasi lipid teroksidasi tersebut pada supernatan pada PRC yang disimpan lama diperkirakan menyebabkan efek buruk terhadap pasien seperti respons inflamasi atau *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) (Alessandro *et al.*, 2014).

Serangan radikal bebas terhadap lipid membran eritrosit akan menghasilkan isoprostan. Isoprostan adalah metabolit asam arakidonat melalui mekanisme non enzimatis yang disebabkan radikal bebas. Isoprostan terbentuk *in situ* pada fosfolipid di lokasi terbentuknya radikal bebas. Isoprostan bersirkulasi di

plasma dalam bentuk bebas setelah dilepaskan dari membran sel oleh fosfolipase. Mekanisme radikal bebas tidak spesifik dapat menyebabkan pembentukan 64 isoprostan yang berbeda pada setiap grup isoprostan, yang berarti terdapat ratusan komponen yang berbeda (Young, 2005).

Pemeriksaan isoprostan merupakan baku emas untuk menilai stres oksidatif. Hal ini dinyatakan oleh National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) di Amerika Serikat melalui multipel penelitian yang disebut Biomarker of Oxidative Stress Study (BOSS) (Christie, 2015; Czernska *et al.*, 2015). Isoprostan komersial yang pertama tersedia dan paling banyak diteliti adalah $F_{2\alpha}$ -isoprostan. $F_{2\alpha}$ -isoprostan merupakan bentuk terbanyak isoprostan dalam tubuh dan paling stabil. Kadar normal $F_{2\alpha}$ -isoprostan pada orang sehat yaitu 5-50 pg/mL pada plasma dan 500-3000 pg/mg kreatinin urine (Montuschi *et al.*, 2007).

$F_{2\alpha}$ -isoprostan diketahui memberikan efek negatif terhadap manusia dan hewan coba, selain sebagai penanda stres oksidatif, antara lain sebagai vasokonstriktor poten vaskular, menginduksi agregasi trombosit, bronkokonstriksi, miogenesis pada otot polos vaskular, yang dapat menyebabkan hipertensi, pembentukan trombus, kegagalan nafas, dan yang lainnya (Montuschi, 2004; Ting & Khasawneh, 2010).

Penelitian yang dilakukan Karon *et al.*, dan Spinelli *et al.*, di Amerika Serikat membuktikan peningkatan kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan terjadi selama penyimpanan PRC. Peningkatan tersebut diperkirakan faktor penyebab *outcome* buruk pada resipien transfusi PRC meskipun mekanisme yang

mendasarinya belum sepenuhnya diketahui (Karon *et al.*, 2012; Spinelli *et al.*, 2014).

Karon *et al.*, (2012) mendapatkan peningkatan $F_{2\alpha}$ -isoprostan dari hari ke-0 sampai hari ke-42 penyimpanan. Spinelli *et al.*, (2014) mendapatkan peningkatan Hb bebas dan isoprostan selama penyimpanan. Penelitian Spinelli *et al.*, tersebut menunjukkan korelasi bermakna antara kadar Hb bebas dan kadar $F_{2\alpha}$ -isoprostan dengan lamanya penyimpanan.

Penelitian tentang korelasi kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma selama penyimpanan PRC belum dilakukan di Indonesia. Rerata pemberian PRC pada pasien rawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah 1500 unit/bulan. Berdasarkan berbagai hal yang dapat menyebabkan *storage lesion* pada PRC dan parameter yang menunjukkan peningkatan selama penyimpanan PRC dalam beberapa penelitian lain, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang korelasi kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 penyimpanan PRC. Hari ke-28 merupakan rerata hari terakhir PRC yang masih disimpan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat korelasi kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma PRC selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma PRC selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar Hb bebas PRC selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui kadar $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma PRC selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui korelasi kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma PRC selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah wawasan mengenai korelasi kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma PRC selama penyimpanan di bank darah.
2. Memberi wawasan bagi klinisi tentang kadar Hb bebas dan $F_{2\alpha}$ -isoprostan plasma PRC selama penyimpanan di bank darah dan aplikasinya terhadap pasien terutama *critically ill*.
3. Menambah wawasan kepada Unit Transfusi Darah (UTD) untuk melakukan pemeriksaan Hb bebas sebagai kontrol kualitas secara rutin pada unit PRC.

