

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Transfusi darah modern menggunakan komponen darah merupakan salah satu terapi medis standar yang paling sering dilakukan. Sebanyak 14 juta unit *packed red cell* (PRC) ditransfusikan di Amerika Serikat pada tahun 2011. Sekitar 40% pasien *critically ill* mendapatkan minimal satu unit PRC selama rawatan di Intensive Care Unit (ICU) dengan rerata lima unit per pasien. *Packed red cell* merupakan komponen darah yang diperoleh dari pengolahan *whole blood* (WB), terutama terdiri dari eritrosit yang mengandung hemoglobin, dengan kadar hematokrit sekitar 80%. Larutan aditif yang ditambahkan pada kantong darah menyebabkan komponen darah seperti PRC dapat disimpan sebelum ditransfusikan (Beutler, 2007; Donadee *et al.*, 2011; Liu, 2011).

Tranfusi darah simpan dapat memberikan dampak negatif terhadap kondisi pasien. Hal ini dihubungkan dengan perubahan morfologi dan biokimia yang terjadi seiring dengan bertambahnya waktu penyimpanan eritrosit, biasa dikenal dengan *storage lesion* atau jejas penyimpanan. Perubahan yang terjadi akan memengaruhi viabilitas dan integritas membran sel eritrosit yang menyebabkan peningkatan fragilitas osmotik eritrosit. Fragmentasi dan pecahnya eritrosit akan menyebabkan hemolisis dan meningkatkan kadar hemoglobin bebas seiring waktu, disertai dengan pembentukan 50-100 nm mikropartikel. Masalah utama adanya hemolisis selama penyimpanan PRC berhubungan dengan dampaknya terhadap ketersediaan *nitric oxide* (Liu, 2011; Windsant *et al.*, 2012; Orlov & Karkouti, 2015; Chen *et al.*, 2016).

Nitric oxide (NO) merupakan molekul netral yang berperan dalam regulasi aliran darah dan homeostasis vaskular. *Nitric oxide* sebagian besar dihasilkan oleh *nitric oxide synthase* (NOS) di endotel vaskular, kemudian berdifusi menuju sel otot polos vaskular dan menstimulasi enzim *soluble guanylyl cyclase* menyebabkan relaksasi otot polos endotel pembuluh darah dan vasodilatasi. Penurunan jumlah NO, misalnya pada pasien disfungsi endotel, secara signifikan akan menyebabkan gangguan respons dilatasi vaskular (Wang, 2004; Kim-Shapiro *et al.*, 2011; Forstermann & Sessa, 2012).

Hemoglobin bebas merupakan *scavenger* kuat NO dan memengaruhi konsentrasi NO dalam darah. Hemoglobin bebas dari pemecahan eritrosit yang terjadi terus menerus selama penyimpanan PRC akan mengikat NO dengan kecepatan 1000 kali lebih cepat dibandingkan eritrosit utuh, melalui reaksi deoksigenasi membentuk methemoglobin dan nitrat. Hal ini menyebabkan penurunan jumlah NO yang signifikan. Hemolisis selama penyimpanan juga akan menghambat produksi NO melalui pelepasan arginase-1, suatu enzim yang merubah arginin menjadi ornitin, sehingga menurunkan kadar arginin yang merupakan sumber utama sintesis NO. Pemakaian NO oleh hemoglobin bebas dan penurunan produksi NO akan menurunkan ketersediaan NO. Hemoglobin bebas yang ditransfusikan bersama PRC akan beredar di sekitar endotel dan menghambat aktivitas NO-*guanylyl cyclase* mengakibatkan gangguan terhadap respons dilatasi vaskuler (Donadee *et al.*, 2011; Kim-Shapiro *et al.*, 2011; Liu 2011; Kanas & Gladwin, 2012).

Penurunan ketersediaan NO dan gangguan aktivitas NO diyakini merupakan salah satu penyebab perburukan kondisi klinis pasien sesudah transfusi PRC

simpan, terutama pada pasien dengan *critically ill*. The Food and Drug Administration (FDA) dan American Association of Blood Banks (AABB) menyatakan bahwa penyimpanan eritrosit pada PRC dengan pengawet *adenine dextrose solution* (ADSOL) dapat dilakukan hingga 42 hari. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar hemoglobin bebas meningkat secara bermakna bahkan jauh sebelum batas maksimal penyimpanan. Hemoglobin bebas yang terbentuk dapat meningkat tiga kali lipat dibandingkan kondisi normal, berkisar antara 0,2 gr/dL setelah 35 hari hingga 0,5 gr/dL setelah penyimpanan 50 hari dalam *citrate phosphat dextrose adenine* (CPDA). Penelitian pada hewan coba mendapatkan bahwa kadar hemoglobin bebas 1 $\mu\text{mol/L}$, setara dengan 0,006 gr/dL, sudah dapat menurunkan jumlah NO. Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar hemoglobin bebas 0,03-0,06 gr/dL pada pasien anemia hemolitik sudah dapat menyebabkan penurunan ketersediaan NO yang mengakibatkan perubahan respons aliran darah (Kim-Shapiro *et al.*, 2011; Kanas & Gladwin, 2012).

Jumlah hemoglobin bebas yang meningkat jauh sebelum batas maksimal penyimpanan ini diyakini menyebabkan transfusi PRC simpan lama terutama pada pasien *critically ill* akan mengakibatkan komplikasi yang lebih nyata. Penelitian pada pasien operasi kanker kolorektal terjadwal mendapatkan bahwa transfusi PRC simpan lebih dari 21 hari merupakan faktor risiko independen yang menyebabkan rekurensi pada pasien. Penelitian retrospektif yang dilakukan pada 6002 pasien setelah operasi jantung mendapatkan bahwa transfusi eritrosit simpan lebih dari dua minggu berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi pasca operasi (Zubair, 2009). Koch *et al.*, (2008) juga mendapatkan bahwa transfusi PRC dengan umur lebih dari dua minggu berhubungan dengan munculnya

komplikasi pasca operasi yang dikaitkan dengan meningkatnya pemakaian NO oleh hemoglobin bebas dan mikropartikel secara bermakna (Zubair, 2009; Donadee *et al.*, 2011; Windsant *et al.*, 2012).

Berbagai bukti ilmiah yang menunjukkan perburukan klinis pasien pasca transfusi eritrosit simpan menyebabkan peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap hubungan kadar hemoglobin bebas dengan *nitric oxide* dalam unit PRC selama masa penyimpanan. Hal ini didasarkan pada besarnya dampak negatif yang ditimbulkan oleh penurunan jumlah dan fungsi akibat pemakaian NO oleh hemoglobin bebas yang dihasilkan proses hemolisis selama penyimpanan, yang akan menyebabkan gangguan regulasi aliran darah dan homeostasis vaskular, dan secara langsung memengaruhi fungsi dilatasi endotel vaskular serta *outcome* klinis pasien. Belum adanya ketetapan mengenai batas waktu penyimpanan PRC yang dapat menyebabkan peningkatan bermakna kadar hemoglobin bebas menyebabkan peneliti membagi masa penyimpanan PRC berdasarkan antikoagulan yang digunakan dalam lima periode waktu dengan interval satu minggu. Penelitian yang menghubungkan kadar hemoglobin bebas dengan NO berdasarkan waktu penyimpanan PRC juga belum pernah dilakukan di RSUP Dr. M.Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah terdapat korelasi kadar hemoglobin bebas dengan *nitric oxide* plasma pada *packed red cell* selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya korelasi kadar hemoglobin bebas dengan *nitric oxide* plasma pada *packed red cell* selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan kadar hemoglobin bebas pada PRC selama penyimpanan hari ke-0, 7, 14, 21, 28 di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui perubahan kadar *nitric oxide* plasma pada PRC selama penyimpanan hari ke-0, 7, 14, 21, 28 di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui perbedaan kadar hemoglobin bebas pada PRC selama penyimpanan hari ke-0, 7, 14, 21, 28 di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4. Mengetahui perbedaan kadar *nitric oxide* plasma PRC selama penyimpanan hari ke-0, 7, 14, 21, 28 di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Mengetahui korelasi kadar hemoglobin bebas dengan *nitric oxide* pada PRC selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah wawasan mengenai korelasi kadar hemoglobin bebas dengan *nitric oxide* plasma pada unit *packed red cell* selama penyimpanan di Bank Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada klinisi mengenai transfusi PRC yang efektif terhadap pasien *critically ill* yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

