

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung dalam waktu lebih dari tiga bulan. Proses penurunan fungsi ginjal yang terjadi akibat PGK bersifat progresif, *irreversible* dan menimbulkan berbagai komplikasi serta meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Penyakit ginjal kronis menyebabkan gangguan fungsi ginjal dalam memelihara metabolisme serta keseimbangan cairan dan elektrolit yang berakibat pada peningkatan ureum (Levey *et al.*, 2020; Navaneethan *et al.*, 2021).

Penyakit ginjal kronis dikenal sebagai salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit tidak menular di seluruh dunia. World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa PGK telah menyebabkan kematian pada 850.000 orang setiap tahun (Kovesdy, 2022). Data *Global Burden of Disease* tahun 2017 juga menunjukkan PGK berada di peringkat keenam penyebab mortalitas terbanyak di dunia dengan prevalensi mencapai 697,5 juta pada berbagai tahapan PGK dan sebanyak 35,8 juta orang menjalani hemodialisis (Bello *et al.*, 2021).

Peningkatan insiden PGK di Indonesia mencapai dua kali lipat dibandingkan tahun sebelumnya dan tercatat jumlah pasien baru PGK telah mencapai 68.181 pasien berdasarkan data Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) dalam Program *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2020 (PERNEFRI, 2020). Insiden pasien PGK di Sumatera Barat dilaporkan sebanyak 0,2% dari seluruh pasien PGK di Indonesia yang menjalani pengobatan dialisis peritoneal dan hemodialisis (HD)

ataupun transplantasi ginjal. Data rekam medis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2020 melaporkan terdapat sebanyak 1.540 pasien PGK *stage* 5 di rawat jalan. Jumlah ini terus meningkat hingga tahun 2022 dilaporkan sebanyak 1.920 pasien PGK *stage* 5 yang telah berobat di rawat jalan RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Kondisi PGK menimbulkan kelainan sistemik yang bisa menyebabkan banyak komplikasi. Salah satu komplikasi yang sering ditemukan pada pasien PGK adalah anemia. Kondisi anemia pada pasien PGK sering dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup, kelangsungan hidup ginjal yang lebih buruk, peningkatan morbiditas dan mortalitas, serta biaya kesehatan yang lebih tinggi (Souaid *et al.*, 2022). Anemia pada PGK meningkat prevalensi dan tingkat keparahan seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Studi populasi, termasuk *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) Amerika Serikat dan studi *Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency* (PAERI), menunjukkan bahwa kejadian anemia kurang dari 10% pada PGK *stage* 1 dan mencapai lebih dari 70% pada PGK *stage* 5 (Portolés *et al.*, 2021; Gilbert *et al.*, 2022).

Mekanisme anemia terkait PGK sangat multifaktorial dan kompleks, yaitu akibat penurunan produksi eritropoietin (EPO) endogen, defisiensi besi absolut dan/atau fungsional, masa hidup eritrosit yang lebih pendek dan peradangan dengan peningkatan kadar hepcidin. Sebagian besar pasien PGK tetap mengalami anemia selama pengobatan terutama apabila melibatkan dialisis berulang (Mathias *et al.*, 2020). Penatalaksanaan anemia akibat kelainan ginjal meliputi penggunaan *erythropoiesis-stimulating agents* (ESAs), transfusi darah serta penggantian zat besi dan suplemen nutrisi lain. Keputusan untuk terapi dengan ESA atau transfusi darah dibuat pada ambang transfusi serta kondisi klinis pasien. Penanganan segera

berupa transfusi darah diperlukan pada pasien anemia berat untuk mengoreksi anemia dalam jangka pendek. Anemia pada PGK bersifat persisten dan progresif, sehingga terapi transfusi darah berulang akan rutin dilakukan (Mikhail *et al.*, 2017).

Transfusi darah berulang adalah proses pemindahan atau pemberian darah dari seseorang (donor) kepada orang lain (resipien) sebanyak lebih dari tiga unit produk darah (Rodrigues *et al.*, 2017). Transfusi darah merupakan terapi suportif yang sangat vital dalam penanganan pasien terutama pasien dengan kelainan ginjal, hematologi dan keganasan. Sebagian besar pasien tersebut membutuhkan transfusi darah terutama komponen eritrosit selama perjalanan penyakit atau bahkan sepanjang hidup yang diberikan secara berulang. Meskipun transfusi darah saat ini jauh lebih aman, risiko terkait transfusi tetap ada. Risiko tersebut berupa reaksi transfusi, penularan agen infeksius, kelebihan zat besi, cedera paru akut, dan alloimunisasi terhadap eritrosit (Agrawal *et al.*, 2016).

Alloimunisasi terhadap eritrosit merupakan komplikasi umum dan bisa berpotensi serius di antara pasien yang membutuhkan transfusi darah berulang. Alloimunisasi eritrosit didefinisikan sebagai perkembangan antibodi sebagai respons terhadap antigen eritrosit selain antigen dari sistem penggolongan darah ABO yang dikenal dengan istilah antibodi non-ABO atau antibodi ireguler. Alloantibodi yang signifikan secara klinis diartikan sebagai antibodi yang menurunkan kelangsungan hidup eritrosit yang ditransfusikan, sehingga menyebabkan peningkatan kebutuhan transfusi, peningkatan morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Pessoni *et al.*, 2018). Alloantibodi eritrosit yang signifikan secara klinis muncul pada 6-36% pasien yang mendapat transfusi darah

berulang dan menimbulkan masalah besar dalam kasus terapi transfusi jangka panjang (Elkobani *et al.*, 2020; Sawhney *et al.*, 2018).

Pembentukan alloantibodi menyebabkan reaksi transfusi hemolitik yang diperantarai imun tipe akut atau lambat, serta penyakit hemolitik janin dan bayi baru lahir (Tormey dan Hendrickson, 2019). Reaksi transfusi hemolitik merupakan 5% kasus dari reaksi transfusi serius dan merugikan yang terjadi pada sekitar 1% transfusi. Data Food and Drug Administration (FDA) menunjukkan antibodi non-ABO adalah penyebab utama kematian terkait transfusi di Amerika Serikat. Hal tersebut sama dengan data dari Serious Hazard of Transfusion (SHOT) di Inggris yang mengidentifikasi reaksi transfusi hemolitik dan alloimunisasi sebagai komplikasi transfusi paling umum tahun 2016. Data Unit Transfusi Darah Rumah Sakit (UTDRS) di RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan sekitar 25% pasien dewasa yang melakukan permintaan transfusi eritrosit ke UTDRS merupakan pasien PGK. Data tersebut juga menunjukkan bahwa sekitar 50% pasien yang meminta darah eritrosit ke UTDRS dengan inkompatibilitas *crossmatch* merupakan pasien PGK, artinya terdapat risiko alloimunisasi atau autoantibodi eritrosit yang cukup tinggi pada pasien tersebut (Bolton-Maggs, 2017; Gehrie dan Tormey, 2014).

Perkembangan alloimunisasi tidak selalu terjadi pada seluruh pasien yang menerima transfusi eritrosit. Faktor donor dan resipien berperan dalam alloimunisasi eritrosit, mulai dari karakteristik antigen golongan darah tertentu hingga kemampuan penerima untuk menyajikan antigen ke sistem kekebalan tubuh (Tormey dan Hendrickson, 2019). Keadaan inflamasi resipien pada saat transfusi eritrosit merupakan salah satu faktor risiko penting kejadian alloimunisasi. Kondisi medis resipien berkontribusi untuk memicu inflamasi kronis yang menyebabkan

disregulasi sistem kekebalan tubuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa alloimunisasi tidak terjadi tanpa ada inflamasi. Inflamasi pada resipien bisa mengubah *non-responder* menjadi *responder*. Transfusi tanpa ada inflamasi menghasilkan toleransi terhadap antigen eritrosit. Inflamasi akut berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi untuk alloimunisasi eritrosit (Kormoczi dan Mayr, 2014; Molina-Aguilar *et al.*, 2020).

Penelitian Fridawati *et al.* (2016) di Indonesia, yang menilai faktor risiko terbentuk alloantibodi pada pasien transfusi berulang, menemukan bahwa faktor usia pasien, jumlah komponen darah yang diterima setiap kali transfusi, dan lama masa waktu menerima transfusi darah berperan terhadap terbentuk alloimunisasi ($p < 0,05$). Faktor lain seperti interval transfusi, etnis pasien, jenis komponen darah *packed red cell* (PRC) atau *washed red cell* (WRC) tidak bermakna secara statistik sebagai faktor risiko alloantibodi ($p > 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian El-Beshlawy *et al.* (2020) yang menemukan bahwa semakin lama jangka waktu transfusi dan semakin banyak jumlah unit eritrosit yang ditransfusikan berhubungan dengan risiko alloimunisasi yang lebih besar (El-Beshlawy *et al.*, 2020; Fridawati *et al.*, 2018).

Leisch *et al.* lebih lanjut menemukan risiko alloimunisasi eritrosit meningkat sebesar 0,1-1,37% per unit eritrosit yang ditransfusikan tergantung kondisi klinis dan pengobatan pasien. Rydén *et al.* (2023) juga menemukan kejadian alloimunisasi eritrosit meningkat sebesar 1,33 kali setiap pemberian transfusi eritrosit dan peningkatan hemoglobin pasca transfusi setelah alloimunisasi adalah 1,40 g/L lebih rendah per unit eritrosit dibandingkan sebelum alloimunisasi, dalam analisis multivariat ($p=0,02$). Berbeda dengan penelitian lain dari Yusoff *et al* tidak

menemukan hubungan yang signifikan antara latar belakang sosiodemografi, stadium PGK, status hemodialisis, penyakit yang mendasari, dan jumlah transfusi dengan pembentukan alloantibodi eritrosit. Risiko alloimunisasi eritrosit meningkat 2,65 kali lipat bila terdapat riwayat kehamilan dalam penelitian ini ($p=0,017$) (Leisch *et al.*, 2017; Rydén *et al.*, 2023; Yusoff *et al.*, 2020).

Pasien dengan PGK berisiko untuk mendapatkan transfusi eritrosit berulang karena kondisi klinis dan keperluan tindakan diagnosis dan terapi seperti hemodialisis, sehingga risiko terjadi alloimunisasi meningkat. Sebuah studi menunjukkan bahwa tingkat alloimunisasi eritrosit di antara pasien PGK dengan transfusi darah kronis ialah sebesar 12-33%. Tingkat alloimunisasi yang tinggi pada PGK dikaitkan dengan respons imun bawaan dan adaptif yang berubah, baik aktivasi imun akibat hiperinflamasi dan stres oksidatif serta terjadi penekanan imun yang ditandai dengan defisiensi kuantitatif dan kualitatif kompartemen sel T dan B menandai penyakit ini (Silva *et al.*, 2018; Yusoff *et al.*, 2020).

Alloimunisasi eritrosit pada PGK menyebabkan kesulitan dalam menemukan darah yang cocok untuk transfusi dan bisa menyebabkan reaksi transfusi hemolitik. Kehadiran alloantibodi akan menciptakan masalah yang signifikan dalam terapi transfusi serta berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas. Hal ini akan mengakibatkan kesulitan untuk proses *crossmatch* darah, terutama dalam keadaan darurat. Selain itu, alloantibodi juga memiliki dampak ekonomi yang sangat besar karena pemilihan komponen darah yang kompatibel memerlukan banyak pemeriksaan yang akan meningkatkan pembiayaan. Dengan mengetahui faktor risiko pada resipien, kewaspadaan dan pertimbangan yang komprehensif bisa dilakukan sebelum memberikan transfusi darah pada pasien PGK (Gerritsma *et al.*,

2021; Yusoff *et al.*, 2020). Peneliti tertarik untuk melakukan analisis hubungan transfusi darah berulang dengan alloimunitisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit berdasarkan latar belakang tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah prevalensi alloimunitisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit?
2. Apakah terdapat hubungan transfusi darah berulang dengan alloimunitisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit?
3. Apakah terdapat hubungan jumlah transfusi eritrosit dengan alloimunitisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit?
4. Apakah terdapat hubungan jangka waktu transfusi eritrosit dengan alloimunitisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan transfusi darah berulang dengan alloimunitisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi alloimunisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.
2. Menganalisis hubungan transfusi darah berulang dengan alloimunisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.
3. Menganalisis hubungan jumlah transfusi eritrosit dengan alloimunisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.
4. Menganalisis hubungan jangka waktu transfusi eritrosit dengan alloimunisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Memberikan pengetahuan pada peneliti tentang hubungan transfusi darah berulang terhadap alloimunisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi kepada klinisi tentang risiko alloimunisasi eritrosit pada pasien PGK stadium 5 yang telah menerima transfusi eritrosit.

1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan

Menjadi acuan bahan ajar dan menambah informasi ilmu kesehatan terutama dalam bidang ilmu kedokteran transfusi.