

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anemia hemolitik autoimun atau *autoimmune hemolytic anemia* (AIHA) adalah kondisi klinis di mana antibodi imunoglobulin G (IgG) dan atau imunoglobulin M (IgM) berikatan dengan antigen permukaan sel darah merah dan memulai penghancuran sel darah merah melalui sistem komplemen dan sistem retikuloendotelial. Anemia hemolitik autoimun adalah bagian dari anemia hemolitik imun yang diklasifikasikan sebagai autoimun, alloimun atau diinduksi oleh obat berdasarkan stimulus antigenik yang bertanggung jawab terhadap respon imun. Anemia hemolitik autoimun ditandai dengan produksi autoantibodi yang langsung menyerang sel darah merah. Biasanya autoantibodi ini ditujukan terhadap antigen dengan insidensi tinggi, namun seringkali mereka menunjukkan reaktivitas terhadap sel darah merah alogenis.¹

Anemia hemolitik aloimun membutuhkan paparan sel darah merah alogenis, sumbernya adalah kehamilan, transfusi produk darah, dan transplantasi. Aloantibodi yang dihasilkan tidak menunjukkan reaktivitas terhadap sel darah merah autologus. Antibodi yang diinduksi oleh obat dapat mengenali antigen sel darah merah intrinsik atau obat terikat sel darah merah. Antibodi yang bereaksi dengan antigen sel darah merah intrinsik bersifat serologis tidak bisa dibedakan dari autoantibodi, sedangkan antibodi yang bereaksi terhadap obat terikat sel darah merah memerlukan obat untuk hemolisis.¹

Penyakit ini ditemukan dengan insiden keseluruhan adalah 17 dari 100.000 populasi / tahun di Kaukasia. Lebih dari 70% kasus baru terjadi setiap tahun pada pasien di atas 40 tahun. Insiden puncak adalah antara 60 dan 70 tahun dan frekuensi gangguan ini biasanya lebih banyak pada wanita daripada pria. Rasio pria terhadap wanita adalah 40:60.² Laporan karakteristik demografi pasien AIHA di Indonesia masih sedikit, yakni oleh Wirawan dan Pusparini pada tahun 1995 – 1998 ada 18 kasus, dan menurut riset kesehatan dasar tahun 2013 ada 21,7% pasien di Indonesia dengan anemia yang 5% nya adalah AIHA.³

Mortalitas dari penyakit ini telah dilaporkan dari beberapa studi. Menurut studi Roumier *et al* tahun 2014 yang mempelajari *outcome* dari 60 pasien AIHA, 8% pasien mengalami kematian dalam masa *follow up*. Dua pasien dengan infeksi bakteri yang berat yang keduanya dilakukan splenektomi dan masih dalam terapi immunosupresan. Pasien pertama dengan infeksi saluran pernafasan dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) serta sepsis dikarenakan infeksi pneumococcal. Pasien kedua dengan penyakit imunodefisiensi. Pasien berikutnya meninggal karena stroke iskemik setelah 3 hari diagnosis AIHA. Dua pasien terakhir meninggal karena progresi dari limfoma.⁴ Menurut studi Barcellini *et al* (2014) angka kematian pada AIHA sebesar 21% pasien atau 63 dari 308 pasien.⁵

Tingkat hemolisis tergantung pada karakteristik antibodi yang terikat serta antigen target. Antibodi IgG adalah aktivator dari jalur komplemen klasik, tetapi mudah dikenali oleh sel fagositik. Antibodi IgM dengan mudah mengaktifkan jalur komplemen klasik dan menghasilkan sitolisis.^{6,7,8}

Transfusi darah menjadi salah satu modalitas terapi dari AIHA. Komponen darah yang dapat digunakan sebagai modalitas terapi pada pasien AIHA adalah

packed red cell (PRC), *washed erythrocyte (WE)*, dan yang terbaru adalah *PRC leukodepleted*. Perbedaan dari ketiga komponen darah tersebut adalah kandungan leukosit dari masing – masing komponen darah tersebut. Pemberian WE sampai sekarang masih menjadi pilihan utama beberapa klinisi karena dianggap lebih menguntungkan karena produk leukosit pada komponen darah tersebut yang dianggap sebagai pemicu untuk terjadinya proses aloimunitasi sudah jauh berkurang sekitar 50-95%. Penelitian terbaru menyimpulkan leukosit yang masih tersisa tersebut masih bisa memicu terjadinya aloimunitasi sehingga dikembangkanlah produk darah terbaru yaitu *PRC leukodepleted*. *PRC leukodepleted* sekarang menjadi sangat primadona karena dapat mengurangi jumlah leukosit sebesar 99% sehingga dapat mengurangi angka kejadian dari aloimunitasi setelah transfusi darah.^{9,10}

Transfusi darah untuk pasien dengan AIHA mempunyai serangkaian masalah potensial yang unik karena waktu bertahan hidup yang relatif singkat dari sel darah merah yang ditransfusikan, *masking effect* adanya aloantibodi sel darah merah oleh autoantibodi, dan kebutuhan pretransfusi yang kompleks untuk tes kompatibilitas imunohematologis. Telah dibuktikan bahwa ketika ketidakcocokan hanya disebabkan oleh keberadaan autoantibodi sel darah merah, waktu kelangsungan hidup sel darah merah alogenetik yang ditransfusikan kira-kira sama dengan sel darah merah autologous, oleh karena itu transfusi sel darah merah hanya memberikan beberapa manfaat sementara.^{11,12,13}

Efikasi dari transfusi PRC dilakukan dengan membandingkan kadar Hb pasca transfusi dengan kadar Hb yang seharusnya tercapai.¹⁴ Formula yang tepat diperlukan untuk memperkirakan volume darah yang harus ditransfusikan untuk mencapai target Hb. *Guidelines* dari *British Committee for Standards in Haematology Transfusion*

Task Force merekomendasikan formula yang paling dipakai untuk memperkirakan volume darah yang ditransfusikan adalah $3 \times \text{berat badan} \times \text{delta Hb}$.¹⁵ Diharapkan adanya peningkatan kadar hemoglobin pasca transfusi sesuai prediksi. Wiesen *et al* (1994) menyatakan bahwa kadar hemoglobin yang diukur adalah 24 jam setelah transfusi.¹⁶ Penelitian oleh Hoque *et al* (2014) juga mendukung penelitian dari Wiesen *et al* (1994) bahwa kadar hemoglobin dapat mencapai keseimbangan dalam tubuh 24 jam setelah transfusi PRC.¹⁷

Sekitar 32% pasien dengan autoantibodi terhadap sel darah merah dikaitkan dengan aloantibodi.¹⁸ Pasien yang terpapar sel darah merah asing dengan transfusi sebelumnya dapat menghasilkan antibodi immunoglobulin G (IgG) terhadap antigen sistem tertentu, terutama Rh (C, c, D, E, e), Kell, Duffy, Kidd, dan Ss, dan lain lain. Antibodi sel darah merah ini signifikan secara klinis karena dapat bereaksi pada suhu 37°C yang menyebabkan tidak tercapainya efikasi transfusi.^{10,18,19}

Barcellini *et al* (2014) mentransfusikan 115 pasien dengan AIHA berat (Hb $<8\text{g/dL}$) dan mengamati bahwa sekitar sepertiga (38/115) dari pasien tidak responsif, terutama mereka dengan kadar hemoglobin yang lebih rendah.⁵ Para penulis juga melaporkan bahwa ketidakresponsifan terhadap transfusi cukup terkait dengan keberadaan aloantibodi PRC. Roumier *et al* (2014) menemukan 39/60 (65%) pasien AIHA karena anemia (Hb $<8\text{ g/dL}$) yang ditransfusi PRC mempunyai toleransi yang buruk.⁴ Das *et al* (2014) menjumpai rata – rata kenaikan Hb pada pasien AIHA setelah transfusi PRC hanya 0,8 gr%.²⁰

Menurut Watering *et al* (2003) yang meneliti *human leukocyte antigen* (HLA) dan pembentukan aloantibodi pada pasien yang mendapatkan transfusi PRC

leukodepleted dan *non-leukodepleted* didapatkan korelasi yang kuat antara aloimunisasi pada pasien yang mendapatkan transfusi PRC *non-leukodepleted* dibandingkan PRC *leukodepleted*. Dari penelitian ini juga didapatkan adanya pembentukan immunoglobulin G yang berhubungan dengan HLA pada 90% pasien dengan transfusi PRC *non-leukodepleted*.²¹ Penelitian lain yang dilakukan di Indonesia oleh Herawati dan Santhi (2018) yang meneliti korelasi efikasi transfusi PRC dengan kejadian aloimunisasi eritrosit didapatkan hasil adanya korelasi yang signifikan antara efikasi transfusi PRC dengan kejadian aloimunisasi eritrosit.²²

Mollison *et al* (1997) menganalisis efek antigen golongan darah selain dari sistem ABO dan D dengan melihat prevalensi aloantibodi sel darah merah yang disebabkan oleh transfusi, selain anti-D, -CD dan -DE. Antibodi Rh, terutama anti-c atau anti-E, menyumbang 53% dari total dan anti-K dan anti-Fy^a menyumbang 38%, hanya menyisakan sekitar 9% untuk penyebab lainnya. Perlu dicatat bahwa antibodi yang ada biasanya seluruhnya atau sebagian besar adalah IgG dan akan terdeteksi dalam pengujian pretransfusi rutin menggunakan uji antiglobulin tidak langsung.²³

Mekanisme imunologi dari aloimunisasi terhadap antigen yang terdapat pada sel donor disebabkan oleh adanya *antigen presenting cells* (APCs) yang ada pada darah donor. Dengan adanya leukoreduksi pada transfusi darah maka secara langsung APCs dari donor telah dihilangkan walaupun tidak 100% sehingga diharapkan tidak terbentuk aloantibodi dan respon transfusi PRC menjadi meningkat.²⁴

Aloimunisasi akibat transfusi darah secara teori dapat dicegah dengan melakukan uji silang serasi darah donor dengan fenotip darah resipien, namun hal tersebut sulit diimplementasikan karena memerlukan tenaga dan biaya yang besar dan

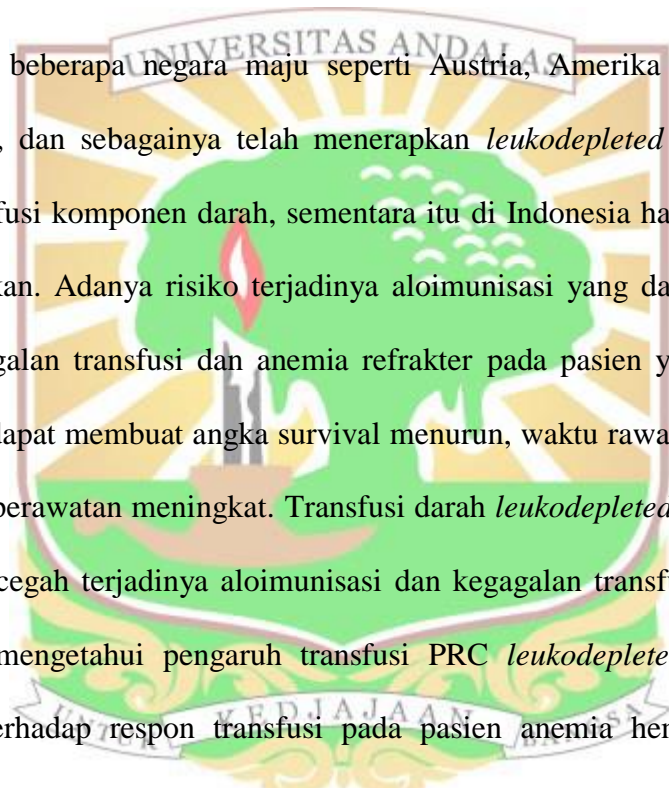
waktu pemeriksaan yang lama.²⁵ Peningkatan paparan terhadap antigen eritrosit memiliki kemungkinan lebih besar untuk risiko aloimunitasi, disamping beberapa faktor lain seperti status imun resipien, imunogenisitas antigen eritrosit, riwayat pasien yang telah mengalami pembentukan antibodi sebelumnya atau pasien yang memperoleh transfusi masif dengan indikasi tertentu.^{26,27} Paparan terhadap antigen eritrosit dapat dikurangi dengan produk darah yang rendah leukosit. Pasien yang ditransfusi dengan produk darah yang rendah leukosit ini juga dapat mengambil manfaat dari leukosit yang berkurang karena leukoreduksi dapat mengurangi kejadian aloimunitasi terhadap antigen permukaan eritrosit karena penurunan stimulasi limfosit TH2 yang terkait dengan transfusi. Dampak aloimunitasi eritrosit akan menyulitkan pasien untuk memperoleh PRC yang kompatibel serta dapat menyebabkan reaksi transfusi hemolitik yang berat.^{28,29,30}

Berdasarkan uraian di atas, terlihat bahwa keberadaan leukosit pada komponen darah dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya aloimunitasi dan kegagalan transfusi PRC, sehingga membuat ilmu kedokteran transfusi terus berusaha untuk mencari solusi. Salah satunya yaitu dengan melakukan proses *leukodepleted* atau pembuangan leukosit pada komponen darah untuk mencegah terjadinya aloimunitasi dan kegagalan transfusi PRC. Menurut *American Association of Blood Bank (AABB)* *leukodepleted* merupakan pengurangan jumlah konsentrasi sel darah putih (leukosit) dalam komponen darah yang bisa dilakukan pada sel darah merah, trombosit dan plasma hingga jumlah leukosit per unit akhir kurang dari 5×10^6 .^{31,32,33}

Terdapat berbagai metode *leukodepleted* yaitu sedimentasi, pencucian sel (*washing*), sentrifugasi dan pembuangan *buffy coat*, pembekuan dan degliserasi serta filtrasi. Metode yang saat ini paling sering digunakan dan dianggap sebagai

metode yang paling efektif dan efisien yaitu filtrasi. Sharma (2010) menyatakan cara terbaik untuk *leukodepleted* adalah dengan filtrasi. You *et al* (2012) juga menyatakan bahwa metode filtrasi mampu menghasilkan produk yang sesuai dengan kriteria *leukodepleted* secara konsisten yaitu dapat mengurangi leukosit hingga 99,9% ($<5 \times 10^6$). Selain itu, dari segi biaya penggunaan filter lebih murah dibandingkan metode lain seperti pencucian sel (*washing*) otomatis, pembekuan dan degliserolisasi.

33,34,35



Saat ini beberapa negara maju seperti Austria, Amerika Serikat, Kanada, Inggris, Jerman, dan sebagainya telah menerapkan *leukodepleted* sebagai prosedur rutin pada transfusi komponen darah, sementara itu di Indonesia hal ini masih belum diimplementasikan. Adanya risiko terjadinya aloimunisasi yang dapat menyebabkan terjadinya kegagalan transfusi dan anemia refrakter pada pasien yang mendapatkan transfusi PRC, dapat membuat angka survival menurun, waktu rawat inap memanjang sehingga biaya perawatan meningkat. Transfusi darah *leukodepleted* adalah salah satu cara untuk mencegah terjadinya aloimunisasi dan kegagalan transfusi, maka dari itu penting untuk mengetahui pengaruh transfusi PRC *leukodepleted* dan perubahan antibodi IgG terhadap respon transfusi pada pasien anemia hemolitik autoimun, diharapkan pemberian transfusi PRC *leukodepleted* dapat mengoptimalkan respon transfuse dan dapat digunakan secara universal di Indonesia.³⁶

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti berkeinginan melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh transfusi PRC *leukodepleted* terhadap efikasi transfusi dan perubahan kadar antibodi imunoglobulin G pada pasien anemia hemolitik autoimun.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh transfusi PRC *leukodepleted* terhadap efikasi transfusi dan perubahan kadar antibodi Imunoglobulin G pada pasien anemia hemolitik autoimun?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh transfusi PRC *leukodepleted* terhadap efikasi transfusi dan perubahan kadar antibodi Imunoglobulin G pada pasien anemia hemolitik autoimun.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efikasi transfusi pada pasien anemia hemolitik autoimun yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted*.
2. Mengetahui efikasi transfusi pada pasien anemia hemolitik autoimun yang mendapat transfusi PRC *non-leukodepleted*.
3. Mengetahui perbedaan efikasi transfusi pada pasien anemia hemolitik autoimun yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted* dan *non-leukodepleted*.
4. Mengetahui selisih kadar antibodi Imunoglobulin G pada pasien anemia hemolitik autoimun yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted*.
5. Mengetahui selisih kadar antibodi Imunoglobulin G pada pasien anemia hemolitik autoimun yang mendapat transfusi PRC *non-leukodepleted*.
6. Mengetahui perbedaan selisih kadar antibodi Imunoglobulin G pada pasien anemia hemolitik autoimun yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted* dan *non-leukodepleted*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh transfusi PRC *leukodepleted* terhadap efikasi transfusi dan perubahan antibodi Imunoglobulin G (IgG) pada pasien Anemia Hemolitik Autoimun.
2. Dengan mengetahui pengaruh transfusi PRC *leukodepleted* terhadap efikasi transfusi dan antibodi Imunoglobulin G (IgG) pada pasien Anemia Hemolitik Autoimun, maka dapat dipertimbangkan pemberian transfusi PRC dengan metode *leukodepleted*.

