

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Thalasemia berasal dari kata Yunani *thalassa* (laut) dan *-aima* (darah). Thalasemia adalah kelainan sel darah merah yang diturunkan secara genetik berupa tidak terbentuknya rantai globin alfa atau beta baik sebagian atau semuanya.<sup>1,2</sup> Penyakit thalasemia ditemukan oleh Thomas Benton Cooley pada tahun 1925. Thalasemia ini banyak ditemukan di daerah mediterania sehingga disebut *Mediterranean anemia* yang juga lebih dikenal sebagai *Cooley's anemia*.<sup>2</sup> Frekuensi tertinggi pembawa gen thalasemia dilaporkan di Siprus (14%), Sardinia (10,3%), dan Asia Tenggara. Menurut Kemenkes RI, sekitar 7% dari populasi dunia merupakan pembawa sifat thalasemia. Namun, di Indonesia hanya sekitar 3,8%. Pembawa sifat thalasemia beta sebanyak 1,5% dari setiap 80-90 juta populasi. Menurut *Thalassemia International Federation* (TIF), sekitar 200.000 pasien thalasemia mayor di seluruh dunia diperkirakan masih hidup dan menerima perawatan rutin. Sekitar 60.000 penderita thalasemia mayor lahir setiap tahun, terutama di negara berkembang.<sup>3</sup> Berdasarkan data Yayasan Thalasemia Indonesia/Perhimpunan Orangtua Penderita Thalasemia Indonesia (YTI/POPTI) diketahui bahwa penderita thalasemia mayor di Indonesia meningkat dari 4.896 orang pada tahun 2012 menjadi 9.028 orang pada tahun 2018. Pada bulan Mei 2019, terdapat lebih dari 10.531 pasien thalasemia mayor dan diperkirakan setiap tahun lahir 2.500 bayi dengan thalasemia mayor.<sup>4,5</sup>

Thalasemia alfa disebabkan oleh kelainan genetik rantai globin alfa, sedangkan thalasemia beta disebabkan oleh kelainan genetik rantai globin beta. Ketidakseimbangan rantai globin menyebabkan hemolisis dan mengganggu eritropoiesis. Thalasemia secara klinis dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu thalasemia minor (pembawa sifat), thalasemia intermedia, dan thalasemia mayor. Thalasemia alfa maupun beta minor tidak menunjukkan gejala dan tidak

memerlukan pengobatan. Thalasemia alfa intermedia atau penyakit hemoglobin H dapat menyebabkan anemia hemolitik. Thalasemia alfa mayor dengan *hemoglobin Bart* umumnya mengakibatkan *hydrops fetalis* yang fatal (lahir mati). Thalasemia beta mayor menyebabkan anemia hemolitik, keterlambatan pertumbuhan, dan kelainan tulang. Penderita thalasemia beta mayor membutuhkan transfusi darah secara rutin setiap bulan seumur hidup.<sup>4,6</sup>

Transfusi yang teratur meningkatkan angka harapan hidup. Program transfusi yang teratur bertujuan untuk mempertahankan konsentrasi hemoglobin (Hb) penderita thalasemia minimum di level 9,5-10,5 g/dL. Frekuensi transfusi umumnya diberikan setiap dua sampai empat minggu sekali. Jumlah sel darah merah yang ditransfusi tidak boleh melebihi 15-20 ml/kg/hari dan diberikan melalui infus dengan kecepatan maksimum 5 ml/kg/jam untuk menghindari peningkatan volume darah secara cepat dalam waktu yang singkat. Pasien mulai diberikan obat kelasi besi setelah pemberian 10-20 unit *PRC* atau bila kadar feritin melebihi 1000 ng/ml. Ketika kadar feritin kurang dari 500 ng/ml, maka obat kelasi besi dihentikan.<sup>3</sup>

Individu yang tidak ditransfusi secara teratur umumnya meninggal sebelum usia 20-30 tahun. Individu yang ditransfusi tanpa diberi obat kelasi besi dapat meninggal akibat kelebihan zat besi, umumnya karena komplikasi jantung (prolaps katup jantung).<sup>6</sup> Kelangsungan hidup individu yang telah ditransfusi secara teratur dan diobati dengan kelasi besi dapat mencapai usia 40 tahun bahkan lebih.<sup>13</sup>

Transfusi darah secara berulang dapat menimbulkan efek samping berupa gejala yang umum terjadi (demam, kedinginan, muntah, sesak nafas, hipotensi, hipotermia, dan kekakuan otot); reaksi transfusi akut, antara lain reaksi alergi (berupa ruam, urtikaria, gatal-gatal), demam non-hemolitik, sepsis, dan syok anafilaksis; reaksi transfusi tertunda, yaitu terjadinya hemolisis akibat terpapar antigen asing dari darah yang ditransfusikan. Antihistamin dan kortikosteroid segera diberikan bila terjadi syok anafilaksis.<sup>8,9</sup>

Pada pasien thalasemia mayor yang mendapat transfusi darah dalam jangka panjang akan menimbulkan efek samping kelebihan zat besi karena setiap unit (*packed red cells*) *PRC* sebanyak 150 cc mengandung 200-250 mg zat besi,

sedangkan zat besi yang dikeluarkan dari urin atau feses hanya sekitar 1 mg setiap hari.<sup>10,11</sup> Kelebihan zat besi terjadi setelah pemberian 10-15 kali transfusi sebanyak 20-30 unit *PRC*.<sup>12</sup> Gangguan yang dapat timbul akibat kelebihan zat besi, yaitu gangguan jantung (aritmia, prolaps katup jantung dan gagal jantung) akibat penimbunan besi dalam sel miokardium dan parenkim yang menyebabkan reaksi katalisis dan membentuk radikal bebas sehingga terjadi kerusakan jaringan. Timbunan besi di paru maupun ventrikel menyebabkan hipertensi pulmonal dan regurgitasi katup trikuspid serta gangguan pengisian diastolik ventrikel kanan.<sup>13</sup> Gangguan hati (sirosis) akibat kelebihan zat besi menyebabkan peningkatan oksigen reaktif dan stres oksidatif yang merusak parenkim jaringan.<sup>14</sup> Gangguan hormon (hipotiroidisme) timbul dari deposit zat besi di kelenjar tiroid atau akibat disfungsi hipofisis atau hipotalamus. Diabetes melitus terjadi akibat kerusakan langsung sel  $\beta$  pankreas oleh radikal bebas dari akumulasi zat besi dan resistensi insulin yang telah berlangsung lama. Hipogonadisme disebabkan oleh deposit zat besi di sel hipotalamus-hipofisis (hipogonadotrofik atau hipogonadisme sekunder) maupun di gonad (hipergonadotrofik atau hipogonadisme primer).<sup>15</sup> Osteoporosis terjadi akibat ion besi yang menyebabkan diferensiasi osteoklas dan meningkatkan resorpsi tulang melalui pembentukan ROS serta menekan pembentukan tulang.<sup>16</sup>

Kelebihan zat besi pada jantung dan hati lebih akurat diperiksa dengan menggunakan *magnetic resonance imaging (MRI) T2\** daripada hanya memeriksa kadar ferritin.<sup>17</sup> Kelebihan zat besi segera diatasi dengan obat kelasi besi yang berfungsi untuk membuang zat besi melalui urin dan feses.<sup>18,19</sup>

Penelitian Ferry pada tahun 2002 mengenai dampak kelebihan zat besi setelah pemberian transfusi jangka panjang yang mengganggu fungsi organ tubuh pada thalasemia (kulit, sel-sel RES, hati, limpa, sumsum tulang, otot jantung, ginjal, tiroid) sehingga menimbulkan pigmentasi kulit, gangguan fungsi endokrin, kardiomiopati, dekompensasi jantung, pericarditis, aritmia, fibrilasi, dan hepatomegali, serta sirosis.<sup>20</sup> Sebuah penelitian lain melaporkan bahwa reaksi transfusi yang tidak diharapkan ditemukan pada 6,6% responden, yaitu demam sebesar 55%, menggigil tanpa demam sebesar 14%, reaksi alergi (termasuk urtikaria) sebesar 20%, hepatitis serum positif sebesar 6%, dan reaksi hemolitik

sebesar 4%, serta *overload* sirkulasi sebesar 1%.<sup>21</sup> Menurut *Journal of Medical Society* edisi 2018, terdapat sebuah penelitian dari 1000 resipien di sebuah rumah sakit India yang melaporkan terjadinya reaksi transfusi akibat pemberian *Packed Red Cells (PRC)*, yaitu *Febrile nonhemolytic transfusion reaction (FNHTR)* sebesar 10/1000, reaksi alergi sebesar 14/1000, hipervolemia sebesar 1/1000, dan reaksi hemolitik sebesar 1/1000, serta reaksi non spesifik (takikardi dan hipotensi) sebesar 1/1000.<sup>22</sup> Berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian ini mengenai efek samping pemberian transfusi darah pada penderita thalasemia mayor berupa keluhan atau gejala yang timbul segera setelah pemberian transfusi darah berupa reaksi transfusi akut berdasarkan pengalaman yang terjadi dari orang tua atau pasien thalasemia mayor yang mengalaminya. Hal ini dapat menjadi usulan untuk orangtua, penderita, perawat, dan tenaga medis agar dapat menolong penderita thalasemia mayor dalam mengantisipasi maupun mengatasi keluhan-keluhan tersebut. Berdasarkan hal-hal tersebut, maka dilakukan penelitian efek samping pemberian transfusi darah pada penyandang thalasemia mayor.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan, dapat diidentifikasi masalah yang timbul dan patut diteliti, yaitu apa efek samping pemberian transfusi darah pada penyandang thalasemia mayor.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek samping pemberian transfusi darah pada penyandang thalasemia mayor.

## **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Manfaat akademik pada penelitian ini, yaitu meningkatkan wawasan dalam bidang medis tentang efek samping yang sering terjadi segera setelah pemberian transfusi darah pada penyandang thalasemia mayor.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis pada penelitian ini, yaitu meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan orangtua, penderita, perawat, dan tenaga medis mengenai pentingnya keamanan dalam melakukan transfusi darah pada penderita thalasemia mayor agar dapat mengantisipasi keluhan-keluhan yang dapat terjadi dengan memperbaiki fasilitas dan sarana pelayanan transfusi.

## **1.5 Landasan Teori**

Pasien thalasemia mayor membutuhkan transfusi secara teratur. Sebelum obat kelasi besi tersedia di Indonesia, pasien thalasemia mayor akan diberi transfusi bila Hb kurang dari 7 g/dL untuk menghindari kelebihan zat besi di dalam tubuh. Sekarang pasien thalasemia mayor menggunakan skema transfusi tinggi, yaitu mulai diberikan transfusi pada Hb minimum 9-10,5 g/dL agar pertumbuhan pasien thalasemia mayor sama dengan anak seusianya sehingga aktivitas fisik mereka bisa senormal mungkin, aktivitas sumsum tulang optimal dan akumulasi zat besi minimum. Target transfusi darah umumnya mencapai kadar hemoglobin 12 g/dL dengan target maksimal 14-15 g/dL.<sup>23</sup> Penderita thalasemia mayor membutuhkan pendonor tetap dengan skrining lengkap untuk meminimalkan risiko penularan, mencegah reaksi penolakan, dan mengurangi tingkat infeksi. Pada pasien yang mengalami reaksi hemolisis (reaksi antigen-antibodi) dianjurkan untuk diberikan

transfusi menggunakan *washed PRC*, yaitu darah *PRC* yang sudah melalui proses pencucian menggunakan cairan NaCl 0,9% steril, sedangkan bila terjadi reaksi demam atau reaksi imun lainnya, pasien sebaiknya ditransfusi dengan *PRC* yang telah melalui tahap sentrifugasi, penghilangan *buffy coat* (lapisan sel darah putih), pembekuan, degliserolisasi sel darah merah dengan pencucian menggunakan larutan salin diikuti oleh sentrifugasi dan pengangkatan supernatan untuk menghindari hemolisis sel darah merah intravaskuler sehingga menghasilkan sel darah merah yang lebih terkonsentrasi dengan hematokrit yang lebih tinggi.<sup>24</sup> Tahap terakhir yang dilakukan, yaitu pengumpulan komponen darah melalui prosedur aferesis (baik sentrifugasi atau filtrasi) dengan cara pemisahan komponen dan pengumpulan komponen yang diperlukan sehingga tercapai standar  $<5 \times 10^6$  jumlah leukosit/unit komponen darah.<sup>25,26</sup>

Reaksi transfusi dapat terjadi karena berbagai etiologi. Reaksi transfusi yang dimediasi oleh imun dapat terjadi karena ketidakcocokan produk yang diterima oleh resipien dari pendonor (anti-A dan anti-B pada resipien dengan golongan darah O menyebabkan reaksi transfusi hemolitik akut bila bereaksi dengan antigen A dan atau B, serta antibodi yang dibentuk untuk antigen asing/aloantibodi). Aloantibodi dapat menyebabkan alergi ringan, demam non-hemolitik, hemolitik akut, dan anafilaksis. Antibodi yang terdapat dalam darah jika bereaksi dengan antigen resipien dapat menyebabkan reaksi akut, yaitu *transfusion-associated lung injury (TRALI)*.<sup>9</sup>

Efek dari komponen-komponen yang ada di dalam darah atau penyakit yang menular dapat menyebabkan reaksi non-imunologis, misalnya kontaminasi bakteri dan endotoksin produk dalam darah yang dapat mengakibatkan sepsis. Hal ini dapat terjadi karena desinfeksi lengan yang kurang baik, adanya bakteri dalam sirkulasi pendonor pada saat pengumpulan darah, dan penanganan produk dalam darah yang tidak tepat.<sup>9</sup> Berikut ini merupakan reaksi-reaksi yang terjadi pada transfusi darah:

- Reaksi Transfusi Akut
  - Alergi ringan: reaksi hipersensitivitas terhadap protein asing dalam produk donor dengan gejala ruam dan gatal-gatal. Bila alergi ini terjadi dapat diberikan obat antihistamin.

- Anafilaksis: reaksi yang terjadi pada pasien dengan defisiensi IgA yang membuat aloantibodi terhadap IgA dan kemudian menerima komponen darah yang mengandung IgA berupa syok anafilaksis yang harus segera diatasi dengan pemberian epinefrin 0.2-0.5 ml secara intramuskuler atau subkutan.
- Demam non-hemolitik: umumnya disebabkan oleh sitokin yang dilepaskan dari leukosit pendonor (sel darah putih) sehingga pasien mengalami demam menggigil. Pengobatan dapat diberikan dengan obat antipiretik baik injeksi maupun oral dan kompres air hangat.
- Sepsis: disebabkan oleh bakteri atau produk endotoksin bakteri di dalam darah berupa demam dan gejala infeksi sistemik lainnya. Sepsis diatasi dengan pemberian antibiotik injeksi sesuai penyebabnya.
- Reaksi transfusi hemolitik akut: dapat mengakibatkan hemolisis intravaskular atau ekstrasvaskular berupa pucat dan *jaundice* serta makin membesarnya hati dan limpa. Reaksi imun umumnya terjadi karena reaksi antibodi penerima dengan antigen pendonor. Reaksi non-imun yang dapat terjadi, yaitu ketika sel darah merah rusak sebelum transfusi akibat panas atau kondisi osmotik yang salah. Reaksi hemolitik ditangani dengan penghentian transfusi segera dan pemberian cairan kristaloid sebagai pengganti volume darah yang hilang akibat reaksi hemolisis yang terjadi.
- *Transfusion-related circulatory overload (TACO)*: terjadi ketika volume komponen-komponen darah yang ditransfusikan menyebabkan hipervolemia (volume berlebih) berupa sesak nafas yang diatasi dengan obat diuretik injeksi dan infus yang diperlambat. Bila terjadi kegagalan sirkulasi pada pasien syok hipovolemik, maka harus diatasi dengan infus cairan serta obat-obatan yang dibutuhkan.
- *Transfusion-related lung injury (TRALI)* atau cedera paru akut yang berhubungan dengan transfusi: cedera paru akut disebabkan oleh antibodi pada produk pendonor (leukosit atau neutrofil) yang bereaksi dengan antigen pada resipien. Sistem kekebalan resipien melepaskan

mediator yang mengakibatkan edema paru sehingga pasien sesak nafas. Kondisi-kondisi yang dapat mencetuskan cedera paru akut, yaitu infeksi, riwayat operasi sebelumnya, dan peradangan. Cedera paru akut ditangani segera secara intensif.<sup>9,27</sup>

- Reaksi Transfusi Tertunda
  - Reaksi transfusi hemolitik tertunda: umumnya disebabkan oleh pasien yang terpapar antigen asing akibat riwayat transfusi atau riwayat kehamilan sebelumnya dan dapat ditangani dengan terapi suportif seperti pada reaksi hemolitik akut jika bertambah berat.
  - *Transfusion associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)*: reaksi akibat limfosit pendonor yang mengenali sel-sel darah resipien sebagai antigen asing dan bereaksi terhadap tubuh resipien. Sistem kekebalan tubuh resipien tidak dapat menghancurkan limfosit asing. *TA-GVHD* dapat ditangani dengan terapi suportif dan imunosupresan (90% fatal).<sup>9,27</sup>
- Gejala-gejala umum yang dapat terjadi:
  - Urtikaria (gatal-gatal): disebabkan oleh reaksi alergi ringan atau bahkan anafilaksis yang dapat mengancam jiwa.
  - Demam/menggigil: dikaitkan dengan reaksi non-hemolitik yang dapat terjadi secara akut dengan gejala yang berat, TRALI, atau sepsis. Kenaikan suhu yang tinggi atau timbulnya kekakuan otot dapat disebabkan oleh reaksi hemolitik akut atau kontaminasi bakteri.
  - Gangguan pernafasan/dispnea: Sesak nafas bisa merupakan tanda dari suatu reaksi transfusi yang berat, misalnya anafilaksis, TRALI, dan TACO.
  - Hipotensi: bisa terjadi akibat reaksi hemolitik akut, sepsis, anafilaksis, dan TRALI.
  - Hipotermia: penurunan suhu tubuh yang dapat terjadi akibat transfusi darah yang berlebihan jumlahnya.<sup>8,9</sup>