

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Thalasemia

1. Definisi

Thalasemia merupakan kelainan hemolitik yang diturunkan secara genetik, yang muncul akibat adanya gangguan pada proses sintesis hemoglobin di dalam sel darah merah. Kelainan ini ditandai dengan penurunan produksi atau tidak terbentuknya salah satu jenis rantai globin, seperti rantai α , β , maupun rantai globin lainnya, yang seharusnya menyusun hemoglobin normal pada manusia. (Rujito, 2019). Kelainan pada proses sintesis rantai globin mengakibatkan pembentukan eritrosit tidak berlangsung secara optimal, sehingga sel darah merah yang dihasilkan menjadi rapuh dan tidak dapat menjalankan fungsinya secara normal (Paloma, 2023).

Thalasemia menyebabkan anemia yang biasanya mulai tampak sejak usia anak dan bersifat menahun serta menetap seumur hidup. Penyakit ini diwariskan melalui mekanisme autosomal resesif, sehingga individu dapat mengalami thalasemia apabila kedua orang tuanya merupakan *carrier* atau salah satu orang tua menderita thalasemia, yang kemudian dapat meneruskan kelainan genetik tersebut kepada keturunannya (Paloma, 2023).

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya thalasemia

Thalasemia merupakan penyakit hemoglobinopati hereditas yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin, khususnya akibat mutasi gen β -globin pada kromosom 11. Penyakit ini diturunkan melalui pola autosomal resesif,

sehingga individu yang menerima alel mutan dari kedua orang tuanya berisiko mengalami bentuk penyakit yang lebih berat seperti thalasemia mayor, sedangkan pembawa sifat (heterozigot) biasanya tidak menunjukkan gejala klinis berat tetapi tetap berkontribusi terhadap pewarisan genetik tersebut pada keturunan berikutnya (Haq, Mustofa dan Himayani, 2023).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya thalasemia. Hasil penelitian di Pangkalpinang, Indonesia, mengungkapkan hubungan yang signifikan antara adanya riwayat keluarga thalasemia dan kejadian thalasemia beta mayor pada anak (Suhana, Kusumajaya dan Nurvinanda, 2023).

Selain itu, perkawinan antarkerabat (*consanguinity*) juga diidentifikasi sebagai faktor yang secara konsisten meningkatkan kejadian thalasemia. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa perkawinan di antara kerabat dekat memperbesar probabilitas kedua orang tua membawa gen mutan yang sama sehingga meningkatkan kemungkinan seorang anak menderita thalasemia mayor atau bentuk berat lainnya (Ismail, 2022).

Selain faktor genetika dan hubungan keluarga, status pembawa sifat thalasemia pada populasi juga berperan dalam *fenotipe* penyakit. Studi skrining keluarga di Medan menemukan bahwa sebagian besar pasangan orang tua dari anak penderita thalasemia mayor merupakan pembawa sifat β -thalassemia atau Hb E heterozigot, yang menegaskan bahwa keturunan dari pasangan pembawa sifat memiliki risiko lebih tinggi untuk melahirkan anak dengan thalasemia mayor (Ain, 2025).

3. Klasifikasi

Secara umum, thalasemia dapat diklasifikasikan melalui dua pendekatan utama, yaitu berdasarkan aspek genetik dan klinis. Pengelompokan secara genetik ditentukan oleh jenis rantai globin yang mengalami kelainan atau gangguan dalam proses pembentukannya., yaitu:

a. Thalasemia α

Thalasemia alfa adalah kelainan yang muncul akibat penurunan produksi atau tidak adanya sama sekali rantai globin α dalam komponen hemoglobin. Tingkat keparahan thalasemia alfa bergantung pada jumlah gen globin alfa yang terpengaruh oleh kelainan. Kelainan gen alfa paling sering berupa mutasi penghapusan (-), sementara mutasi nonsens hanya teramati pada proporsi kecil kasus (Rujito, 2019). Mutasi yang mendasari thalasemia α berlokasi pada kromosom 16. Penurunan atau hilangnya pembentukan rantai globin α akan menghasilkan hemoglobin yang tidak normal, yaitu HbBart (γ_4) dan HbH (β_4). Struktur tetramer ini rapuh dan membentuk agregat intraseluler yang dapat mempercepat pemecahan sel darah merah. (Kemenkes RI, 2018).

b. Thalasemia β

Thalasemia β merupakan kelainan yang disebabkan oleh mutasi pada gen globin β yang mengakibatkan penurunan atau tidak terbentuknya produksi rantai globin β . Kondisi ini menyebabkan tidak seluruh rantai globin α yang terbentuk dapat berikatan dengan rantai globin β , sehingga terjadi peningkatan kadar hemoglobin fetal (HbF) dan hemoglobin A₂ (HbA₂). Selain itu, terbentuk juga tetramer rantai α yang bersifat tidak stabil dan mudah mengalami degradasi,

sehingga membentuk presipitat yang memicu hemolisis di limpa serta kerusakan eritropoiesis di sumsum tulang (Kemenkes RI, 2018).

Berbeda dengan thalasemia alfa yang mayoritas diakibatkan oleh perubahan genetik jenis delesi, perubahan genetik pada thalasemia beta lebih sering berupa substitusi nukleotida tunggal (mutasi titik) daripada delesi. Thalasemia β merupakan kondisi yang timbul karena kegagalan pembentukan rantai globin β (thalasemia β^0) atau penurunan produksi rantai globin β (thalasemia β^+) yang merupakan komponen penting hemoglobin. Kelainan ini menyebabkan ketidakseimbangan dalam sintesis antara rantai globin α dan rantai globin β yang menyusun hemoglobin A (hemoglobin dewasa). Gangguan dalam sintesis globin β pada individu yang menderita thalasemia β berujung pada kelebihan rantai globin α . Kelebihan rantai globin α ini kemudian mengendap di dalam sel prekursor eritrosit pada sumsum tulang serta di dalam eritrosit yang beredar dalam sirkulasi tepi. (Rujito, 2019).

Berdasarkan manifestasi klinisnya, thalasemia diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama. Klasifikasi ini mempertimbangkan kriteria primer seperti gejala, temuan klinis, faktor risiko, dan kebutuhan akan transfusi darah sebagai bagian dari terapi pendukung, yaitu:

a. Thalasemia mayor

Thalasemia mayor adalah jenis thalasemia dengan gambaran klinis paling parah, disebabkan oleh kelainan pada gen pembentuk hemoglobin yang terdapat pada kedua alel kromosom individu. Kondisi ini mengharuskan pasien menjalani terapi transfusi darah sejak dini, umumnya mulai terdeteksi pada tahun pertama kehidupan, yaitu pada rentang usia 6 hingga 24 bulan, dan berlangsung sepanjang

hidup. Kebutuhan transfusi darah pada penderita thalasemia mayor bervariasi, namun pada umumnya dilakukan secara berkala setiap dua sampai empat minggu. (Rujito, 2019).

Thalasemia mayor merupakan bentuk paling berat dari kelainan hemoglobin hereditas yang ditandai dengan gangguan sintesis rantai globin pada hemoglobin akibat mutasi genetik yang diturunkan secara autosomal resesif. Kelainan ini menyebabkan produksi hemoglobin yang tidak efektif sehingga menimbulkan anemia kronis yang berat sejak usia dini. Pada thalasemia mayor, mutasi gen biasanya terjadi pada gen β -globin yang terletak pada kromosom 11 sehingga menyebabkan penurunan atau tidak terbentuknya rantai β -globin secara normal. Ketidakseimbangan antara rantai α dan β globin tersebut mengakibatkan eritropoiesis tidak efektif, hemolisis, serta kerusakan sel darah merah secara prematur (Sadiq dkk., 2024).

Kondisi ini dikenal sebagai β -thalassemia mayor atau sering disebut juga sebagai *Cooley's anemia*, yang merupakan tipe thalasemia dengan manifestasi klinis paling berat (Mobasheri dkk., 2024). Secara klinis, gejala thalasemia mayor biasanya mulai tampak pada tahun pertama kehidupan, umumnya pada usia 6–24 bulan setelah kadar hemoglobin fetal mulai menurun. Manifestasi klinis yang sering ditemukan antara lain anemia berat, pucat, hepatosplenomegali, keterlambatan pertumbuhan, deformitas tulang wajah akibat ekspansi sumsum tulang, serta peningkatan aktivitas eritropoiesis sebagai kompensasi terhadap anemia kronis (Sadiq dkk., 2024; Mobasheri dkk., 2024).

Pasien thalasemia mayor termasuk dalam kelompok *transfusion-dependent thalassemia* (TDT), yaitu kondisi di mana pasien membutuhkan transfusi sel darah

merah secara teratur untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang adekuat dan mencegah komplikasi anemia kronis (Naufal dkk., 2025). Transfusi darah biasanya mulai diberikan sejak masa bayi dan dilakukan secara berkala sepanjang hidup pasien (Boudreaux, 2023). Frekuensi transfusi pada penderita thalasemia mayor umumnya dilakukan setiap 2–4 minggu untuk mempertahankan kadar hemoglobin sebelum transfusi sekitar 9–10,5 g/dL sehingga dapat menekan eritropoiesis tidak efektif serta mendukung pertumbuhan dan aktivitas normal pasien (Indriani dkk., 2025; Boudreaux, 2023).

Terapi transfusi ini menjadi komponen utama dalam penatalaksanaan thalasemia mayor karena mampu memperbaiki anemia, meningkatkan kualitas hidup, serta menurunkan risiko komplikasi akibat hipoksia jaringan (Boudreaux, 2023). Namun demikian, transfusi darah berulang dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai komplikasi, seperti kelebihan zat besi (*iron overload*) akibat akumulasi zat besi dari eritrosit donor yang tidak dapat dieliminasi secara efektif oleh tubuh (Sadiq dkk., 2024). Selain itu, pasien juga berisiko mengalami alloimunitisasi eritrosit, yaitu pembentukan antibodi terhadap antigen sel darah merah donor akibat paparan transfusi berulang (Indriani dkk., 2025). Alloimunitisasi ini dapat menyebabkan kesulitan dalam pencarian darah yang kompatibel serta meningkatkan kemungkinan terjadinya reaksi transfusi hemolitik, sehingga pemeriksaan kompatibilitas darah seperti *crossmatch* menjadi sangat penting sebelum transfusi dilakukan (Indriani dkk., 2025).

b. Thalasemia intermedia

Thalasemia intermedia terjadi akibat adanya kelainan genetik pada dua kromosom yang diturunkan dari masing-masing orang tua. Perbedaan utama antara

thalasemia intermedia dan thalasemia mayor terletak pada karakteristik gen mutan yang diwariskan. Pada thalasemia mayor, individu menerima dua gen mutan berat, sedangkan pada thalasemia intermedia kombinasi gen yang diturunkan dapat berupa mutan berat dengan mutan ringan atau dua gen mutan ringan. (Rujito, 2019).

Secara klinis, thalasemia intermedia menampilkan manifestasi dan keluhan yang mirip dengan thalasemia mayor, tetapi dengan intensitas yang lebih rendah. Individu yang menderita thalasemia intermedia biasanya tidak memerlukan resusitasi darah secara teratur, namun hanya dilaksanakan pada interval tertentu, misalnya setiap 3–6 bulan atau bahkan setahun sekali. Meskipun demikian, kondisi thalasemia intermedia dapat bertransformasi menjadi thalasemia mayor apabila defisiensi hemoglobin kronis tidak dikelola secara efektif, sehingga berisiko menyebabkan disfungsi pada organ lain seperti organ ekskresi, organ pencernaan, dan kelenjar pencernaan. (Rujito, 2019).

c. Thalasemia minor

Thalasemia minor dikenal sebagai kondisi pembawa mutan atau pembawa sifat (*carrier*) thalasemia. Individu dengan thalasemia minor umumnya tidak menunjukkan gejala klinis sepanjang hidupnya. Kondisi ini disebabkan oleh adanya kelainan genetik pada salah satu dari dua kromosom, sementara kromosom lainnya tetap normal, sehingga proses hematopoiesis masih dapat berlangsung secara adekuat berkat kontribusi gen yang normal (Rujito, 2019)

4. Patofisiologi thalasemia mayor

Patogenesis thalasemia melibatkan ketidakseimbangan sintesis rantai globin, yang ditandai oleh akumulasi rantai globin yang tidak berpasangan, seperti kelebihan rantai alfa pada thalasemia beta. Akumulasi rantai globin bebas tersebut

bersifat toksik terhadap sel prekursor eritroid dan dapat menyebabkan peningkatan apoptosis akibat pengendapan rantai alfa-globin pada eritroblas. Kondisi ini mengakibatkan terjadinya eritropoiesis yang tidak efektif serta hemolisis, baik di sumsum tulang maupun di sirkulasi perifer. Patofisiologi thalasemia mayor berhubungan erat dengan gangguan sintesis rantai globin yang merupakan komponen utama hemoglobin. Pada kondisi normal, hemoglobin tersusun dari dua rantai α (alfa) dan dua rantai β (beta) yang diproduksi secara seimbang. Pada thalasemia mayor, terjadi mutasi gen β -globin yang menyebabkan penurunan atau tidak terbentuknya rantai β secara normal sehingga terjadi ketidakseimbangan antara produksi rantai α dan β globin (Taher dkk., 2021)

Ketidakseimbangan sintesis rantai globin juga menyebabkan gangguan pematangan eritroid, kerusakan sel darah merah, serta terbentuknya populasi eritrosit yang heterogen dalam sirkulasi darah. Selain itu, kelebihan zat besi yang terjadi sebagai konsekuensi dari hemolisis dan transfusi berulang berperan sebagai faktor utama yang menyebabkan kerusakan jaringan dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Ketidakseimbangan juga menyebabkan akumulasi rantai α bebas di dalam sel prekursor eritroid di sumsum tulang. Rantai α yang tidak berpasangan bersifat tidak stabil dan mudah mengalami presipitasi sehingga membentuk agregat yang bersifat toksik terhadap membran sel eritroblas (Sadiq dkk., 2024). Presipitasi rantai globin ini dapat merusak membran sel, meningkatkan stres oksidatif, serta memicu proses apoptosis pada sel prekursor eritroid di sumsum tulang (Cappellini dkk., 2020).

Selain eritropoiesis yang tidak efektif, sebagian eritrosit yang berhasil masuk ke sirkulasi juga memiliki struktur membran yang abnormal akibat

presipitasi rantai globin di dalam sel. Eritrosit yang abnormal tersebut menjadi lebih rapuh dan mudah mengalami hemolisis, baik di dalam sumsum tulang (hemolisis intramedular) maupun di sirkulasi perifer melalui sistem retikuloendotelial terutama di limpa (Cappellini dkk., 2020). Proses hemolisis yang berlangsung terus-menerus inilah yang menyebabkan anemia hemolitik kronik pada pasien thalasemia mayor (Sadiq dkk., 2024). Pada thalasemia mayor, kegagalan produksi rantai beta globin menyebabkan kelebihan rantai alfa bebas yang bersifat toksik terhadap eritroblas. Kondisi ini mengakibatkan eritropoiesis tidak efektif, hemolisis intramedular, dan anemia berat kronik yang memerlukan terapi transfusi darah rutin (Taher dkk., 2021).

Sebagai respons terhadap anemia kronik, tubuh akan meningkatkan produksi eritropoietin yang merangsang aktivitas eritropoiesis secara berlebihan di sumsum tulang. Aktivitas eritropoiesis yang meningkat ini menyebabkan ekspansi sumsum tulang yang berlebihan sehingga dapat menimbulkan deformitas tulang, terutama pada tulang wajah dan tulang tengkorak (Taher dkk., 2021). Selain itu, eritropoiesis juga dapat terjadi di luar sumsum tulang (ekstramedular hematopoiesis), terutama di hati dan limpa, yang menyebabkan hepatosplenomegali pada penderita thalasemia mayor (Cappellini dkk., 2020)

Kerusakan sel prekursor eritroid tersebut menyebabkan terjadinya eritropoiesis tidak efektif, yaitu kondisi di mana sebagian besar eritroblas mengalami kematian sebelum berkembang menjadi eritrosit matang. Akibatnya, meskipun terjadi peningkatan aktivitas eritropoiesis di sumsum tulang, jumlah eritrosit yang dilepaskan ke sirkulasi tetap rendah sehingga menimbulkan anemia kronik (Taher dkk., 2021). Selain eritropoiesis yang tidak efektif, sebagian eritrosit

yang berhasil masuk ke sirkulasi juga memiliki struktur membran yang abnormal akibat presipitasi rantai globin di dalam sel. Eritrosit yang abnormal tersebut menjadi lebih rapuh dan mudah mengalami hemolisis, baik di dalam sumsum tulang (hemolisis intramedular) maupun di sirkulasi perifer melalui sistem retikuloendotelial terutama di limpa (Cappellini dkk., 2020). Proses hemolisis yang berlangsung terus-menerus inilah yang menyebabkan anemia hemolitik kronik pada pasien thalasemia mayor (Sadiq dkk., 2024).

Patofisiologi thalasemia mayor juga berkaitan dengan gangguan metabolisme zat besi. Eritropoiesis yang tidak efektif akan menekan produksi hormon hepcidin yang berfungsi mengatur absorpsi zat besi di usus. Penurunan kadar hepcidin menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi dari saluran cerna sehingga terjadi akumulasi zat besi di dalam tubuh (Taher dkk., 2021). Selain itu, pasien thalasemia mayor umumnya memerlukan transfusi darah secara berulang untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang adekuat. Setiap unit darah yang ditransfusikan mengandung sekitar 200–250 mg zat besi sehingga transfusi yang berulang dalam jangka panjang akan menyebabkan kelebihan zat besi (iron overload) (Cappellini dkk., 2020).

Akumulasi zat besi yang berlebihan dapat mengendap pada berbagai organ seperti hati, jantung, pankreas, dan kelenjar endokrin. Deposisi zat besi ini memicu pembentukan radikal bebas yang dapat merusak jaringan dan menyebabkan berbagai komplikasi seperti sirosis hati, kardiomiopati, diabetes mellitus, serta gangguan endokrin (Sadiq dkk., 2024). Oleh karena itu, terapi kelasi besi diperlukan pada pasien thalasemia mayor untuk mencegah komplikasi akibat kelebihan zat besi (Taher dkk., 2021). Dengan demikian, patofisiologi thalasemia

mayor merupakan proses kompleks yang melibatkan mutasi gen β -globin, ketidakseimbangan sintesis rantai globin, eritropoiesis tidak efektif, hemolisis kronik, ekspansi sumsum tulang, serta akumulasi zat besi akibat peningkatan absorpsi dan transfusi darah berulang (Cappellini dkk., 2020; Taher dkk., 2021; Sadiq dkk., 2024).

5. Tata laksana

Penyakit thalasemia merupakan salah satu kondisi kronis yang memerlukan perawatan medis jangka panjang serta biaya yang relatif tinggi sejak ditegakkannya diagnosis. Penatalaksanaan thalasemia terutama diperlukan pada thalasemia mayor, yang ditandai dengan manifestasi klinis anemia beserta komplikasinya, serta adanya proses eritropoiesis yang tidak efektif (Rujito, 2019).

a. Transfusi darah

Pemberian transfusi darah pada pasien thalasemia ditujukan untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan anak secara optimal serta mencegah terjadinya hematopoiesis ekstrasmedular. Transfusi diberikan setelah hasil pemeriksaan laboratorium menegakkan diagnosis thalasemia mayor, atau ketika kadar hemoglobin berada di bawah 7 g/dL pada dua kali pemeriksaan yang dilakukan dengan jarak waktu lebih dari dua minggu tanpa disertai adanya infeksi. Selain itu, transfusi juga dianjurkan pada pasien dengan kadar hemoglobin di atas 7 g/dL apabila ditemukan gangguan pertumbuhan dan/atau kelainan bentuk tulang yang berkaitan dengan thalasemia (Kemenkes RI, 2018).

Penentuan volume darah yang ditransfusikan disesuaikan dengan kadar hemoglobin pasien. Pada umumnya, transfusi diberikan sebanyak 10–15 mL/kgBB setiap sesi dengan laju 5 mL/kgBB per jam apabila kadar hemoglobin pra-transfusi

berada di atas 6 g/dL. Sebaliknya, pada pasien dengan kadar hemoglobin di bawah 6 g/dL atau pada kondisi yang disertai manifestasi klinis gagal jantung, jumlah darah yang diberikan dikurangi menjadi 2–5 mL/kgBB per sesi dengan kecepatan 2 mL/kgBB per jam guna menghindari risiko kelebihan cairan. Setelah tindakan transfusi darah, kadar hemoglobin diharapkan meningkat hingga lebih dari 10 g/dL namun tidak melampaui 14 g/dL. Transfusi darah berikutnya direncanakan sebelum kadar hemoglobin kembali menurun hingga di bawah 8 g/dL (Zahra,2023).

Reaksi imunologis pascatransfusi, seperti reaksi alergi, reaksi lambat, serta reaksi hemolitik akut, perlu mendapatkan perhatian khusus. Penggunaan *Packed Red Cells* (PRC) yang telah dicuci, dalam kondisi segar, serta penyesuaian volume darah yang tepat dapat membantu meminimalkan risiko terjadinya reaksi alergi akibat transfusi darah (Rujito, 2019).

b. Kelasi besi

Selain transfusi darah, terapi penting lain yang diperlukan pada penyandang thalasemia adalah pemberian kelasi besi. Akumulasi besi dalam tubuh yang terjadi akibat transfusi darah berulang tidak dapat dikeluarkan melalui mekanisme ekskresi normal, sehingga dibutuhkan penggunaan agen pengkelat untuk membantu mengurangi kelebihan besi tersebut. Penilaian tingkat kelebihan besi dapat dilakukan dengan menghitung jumlah kantong darah yang telah diberikan, pemeriksaan kadar transferin dan feritin serum, pengukuran kandungan besi melalui *magnetic resonance imaging* (MRI), biopsi hati, serta pemeriksaan feritometer (Rujito, 2019).

Pemberian terapi kelasi besi perlu disertai pemantauan terhadap kemungkinan komplikasi atau efek samping yang dapat muncul. Efek samping

tersebut bersifat individual dan dapat berupa gangguan pertumbuhan, gangguan pendengaran, reaksi alergi, serta katarak, khususnya pada penggunaan obat deferoksamin (Rujito, 2019).

c. Suplementasi dan nutrisi

Penderita thalasemia sering mengalami kekurangan nutrisi yang disebabkan oleh meningkatnya penghancuran eritrosit, kebutuhan metabolik yang lebih tinggi, serta adanya kondisi penyerta seperti kelebihan zat besi, diabetes melitus, dan terapi kelasi besi. Oleh karena itu, secara ideal pasien thalasemia perlu menjalani penilaian pola makan untuk menilai kecukupan asupan vitamin D, antioksidan seperti vitamin C dan E, kalsium, folat, serta mineral jejak yang meliputi tembaga, seng, dan selenium. (Zahra, 2023).

Zat besi menjadi salah satu komponen nutrisi yang memerlukan perhatian khusus pada penderita thalasemia. Pasien thalasemia disarankan untuk mengurangi asupan makanan yang mengandung zat besi tinggi atau yang dapat meningkatkan proses penyerapan zat besi di dalam tubuh. Sebaliknya, pemilihan makanan dengan kandungan zat besi rendah, yang berperan menghambat absorpsi zat besi, serta makanan yang kaya kalsium lebih dianjurkan sebagai bagian dari strategi pengelolaan nutrisi pada penyandang thalasemia (Kemenkes RI, 2018).

d. Splenektomi

Splenektomi merupakan tindakan pembedahan berupa pengangkatan limpa yang umumnya tidak dilakukan apabila pasien telah mendapatkan transfusi darah rutin sejak usia dini secara adekuat. Tindakan ini dipertimbangkan apabila kebutuhan transfusi darah meningkat hingga 1,5 kali lipat dari kebutuhan normal, atau melebihi 200–250 mL PRC/kgBB/tahun, serta apabila ditemukan kondisi

hipersplenisme yang disertai leukopenia dan trombositopenia. Dalam keadaan tersebut, pengangkatan limpa dapat dilakukan sebagai bagian dari penatalaksanaan thalasemia (Rujito, 2019).

e. Transplantasi sumsum tulang

Transplantasi sumsum tulang atau *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT) hingga saat ini merupakan satu-satunya modalitas terapi yang bersifat kuratif pada penderita thalasemia mayor. Keberhasilan dan pelaksanaan prosedur ini dipengaruhi oleh sejumlah faktor risiko penting, di antaranya ketidakteraturan atau ketidakadekuatannya terapi kelasi besi, adanya pembesaran hati (hepatomegali), serta temuan fibrosis portal pada pasien. (Kemenkes RI, 2018).

f. Vaksinasi

Vaksinasi merupakan salah satu komponen penting dalam tata laksana pasien thalasemia yang bertujuan untuk mencegah timbulnya infeksi tertentu. Vaksin pneumokokus dianjurkan untuk diberikan sejak bayi berusia dua bulan, dilanjutkan dengan dosis ulangan pada usia 24 bulan pada pasien yang mendapatkan perawatan optimal, serta booster secara berkala setiap 5–10 tahun. Terapi transfusi darah yang dilakukan secara rutin dapat meningkatkan risiko penularan infeksi hepatitis B. Selain itu, potensi terjadinya infeksi HIV juga perlu diperhatikan mengingat darah yang ditransfusikan berasal dari pendonor (Rujito, 2019).

6. Pemberian transfusi darah pada thalasemia

Pelayanan transfusi darah merupakan salah satu komponen dalam sistem layanan kesehatan yang mencakup kegiatan perencanaan, pengorganisasian, serta pembinaan terhadap pendonor darah. Layanan ini juga meliputi proses pengadaan,

penyimpanan, dan pendistribusian darah, hingga pelaksanaan tindakan medis berupa pemberian darah kepada pasien sebagai bagian dari upaya terapeutik dan pemulihan kesehatan (Kemenkes RI, 2018). Sirait (2019) menyatakan bahwa transfusi darah adalah suatu tindakan medis yang dilakukan dengan memasukkan darah lengkap atau komponen darah tertentu, seperti eritrosit, plasma, dan trombosit, ke dalam pembuluh vena pasien untuk memenuhi kebutuhan darah sesuai dengan rencana terapi yang telah ditentukan.

Pada pasien thalasemia, transfusi darah bertujuan untuk mengoptimalkan proses pertumbuhan dan perkembangan anak serta menekan terjadinya hematopoiesis ekstrasmedular. Transfusi diberikan pada pasien thalasemia mayor apabila kadar hemoglobin kurang dari 7 g/dL berdasarkan dua kali pemeriksaan dalam rentang waktu lebih dari dua minggu, atau pada kadar hemoglobin lebih dari 7 g/dL yang disertai indikasi klinis seperti infeksi, gangguan pertumbuhan, dan/atau deformitas tulang akibat thalasemia (Zahra, 2023).

Sebelum pelaksanaan transfusi pertama pada pasien thalasemia, diperlukan serangkaian pemeriksaan penunjang, antara lain penilaian status besi melalui pemeriksaan feritin serum, serum iron, dan *total iron binding capacity*. Selain itu, dilakukan pula pemeriksaan kimia darah untuk menilai fungsi hati dan ginjal, penetapan golongan darah, serta evaluasi usia tulang (*bone age*) (Kemenkes RI, 2018).

a. Cara pemberian transfusi darah

- 1) Volume darah yang diberikan dalam tindakan transfusi ditetapkan dengan mempertimbangkan kadar hemoglobin pasien. Pada pasien dengan kadar Hb pra-transfusi lebih dari 6 g/dL, jumlah darah yang direkomendasikan berkisar

antara 10–15 mL per kilogram berat badan untuk setiap kali transfusi, dengan laju pemberian sekitar 5 mL per kilogram berat badan per jam.

- 2) Kadar hemoglobin setelah transfusi diupayakan tidak melebihi 14–15 g/dL. Pada pelaksanaan transfusi selanjutnya, nilai hemoglobin sebelum tindakan diharapkan tetap berada di atas 9,5 g/dL. Kadar hemoglobin pra-transfusi pada rentang 9–10 g/dL diketahui memberikan manfaat, antara lain mengurangi risiko transfusi berlebihan, menekan peningkatan penyerapan zat besi melalui saluran pencernaan, serta mencegah terjadinya hemopoiesis ekstrasmedular.
- 3) Pada kondisi kadar hemoglobin kurang dari 6 g/dL dan/atau pada pasien dengan tanda klinis gagal jantung, volume darah yang ditransfusikan perlu dikurangi menjadi 2–5 mL/kg per kali transfusi dengan kecepatan 2 mL/kg/jam untuk mencegah kelebihan cairan (*overload*).
- 4) Kesesuaian golongan darah donor dan resipien, baik sistem ABO maupun Rh, wajib diperhatikan untuk menurunkan risiko terjadinya aloimunisasi. Apabila memungkinkan, penggunaan darah *leukodepleted* yang telah melalui uji skrining *nucleic acid testing* (NAT) dianjurkan guna menekan risiko penularan penyakit infeksi melalui transfusi.
- 5) Darah yang telah dikeluarkan dari bank darah harus segera ditransfusikan dalam waktu maksimal 30 menit dan proses transfusi harus diselesaikan dalam waktu tidak lebih dari 4 jam. Pada pasien dengan kadar hemoglobin lebih dari 6 g/dL, durasi transfusi dapat dipersingkat menjadi 2–3 jam.
- 6) Peningkatan kadar hemoglobin dilakukan secara bertahap sampai mencapai target sekitar 9 g/dL. Pada pasien yang memiliki gangguan fungsi jantung atau menunjukkan gejala gagal jantung, pemberian diuretik furosemid dengan dosis

1–2 mg per kilogram berat badan dapat dipertimbangkan. Sementara itu, pada pasien dengan kelainan jantung, kadar hemoglobin setelah transfusi dianjurkan untuk dipertahankan pada kisaran 10–12 g/dL.

- 7) Jarak waktu antar transfusi darah umumnya ditetapkan sekitar 12 jam. Akan tetapi, pada pasien yang mengalami anemia berat, interval menuju pemberian transfusi selanjutnya dapat disesuaikan dan dipersingkat menjadi 8–12 jam berdasarkan kondisi klinis pasien.
- 8) Setiap kunjungan dilakukan pendokumentasian berat badan pasien, kadar hemoglobin, serta jumlah darah yang diberikan selama transfusi. Data tersebut kemudian dievaluasi secara berkala sebagai dasar dalam menentukan kebutuhan transfusi pada periode berikutnya. Selain itu, pemantauan secara cermat terhadap kemungkinan terjadinya reaksi transfusi maupun reaksi hemolitik juga perlu dilakukan (Kemenkes RI, 2018).

b. Produk darah yang digunakan

Kebutuhan transfusi darah secara rutin pada pasien thalasemia mayor harus mempertimbangkan beberapa aspek penting sebagai berikut:

- 1) Penggunaan *packed red cells* (PRC) *leukodepleted* yang telah melalui uji skrining *nucleic acid testing* (NAT) sangat dianjurkan, dengan pemilihan produk darah yang telah disesuaikan dan dicocokkan dengan darah pasien (*Level of Evidence IIa*).
- 2) Metode *pre-storage filtration* dinilai lebih efektif dibandingkan *bedside filtration* (*Level of Evidence IIIa*). Pada teknik ini, leukosit disaring sebelum terjadi pelepasan sitokin, sehingga risiko terjadinya reaksi transfusi febril non-hemolitik (*febrile non-hemolytic transfusion reaction*/FNHTR) dapat

diminimalkan. Penurunan risiko tersebut berkaitan dengan berkurangnya akumulasi sitokin dalam komponen darah.

- 3) Reaksi transfusi hemolitik berpotensi terjadi pada pasien yang menjalani transfusi rutin apabila menggunakan darah utuh (*whole blood*).
- 4) Pemanfaatan darah yang berasal dari donor tetap dapat dipertimbangkan sebagai pilihan alternatif untuk mengurangi risiko penularan penyakit melalui transfusi, terjadinya aloimunisasi, serta reaksi transfusi lainnya, terutama apabila produk darah *leukodepleted* yang telah melalui skrining *nucleic acid testing* (NAT) tidak tersedia.
- 5) Pada pasien thalasemia, produk darah yang paling dianjurkan adalah PRC *leukodepleted*. Namun, apabila produk tersebut tidak tersedia, beberapa alternatif dapat digunakan, antara lain sel darah merah beku (*cryopreserved red cells*), PRC cuci, atau darah dari donor tetap, guna meminimalkan komplikasi yang berkaitan dengan transfusi (Kemenkes RI, 2018).

c. Reaksi transfusi

Demam merupakan salah satu bentuk reaksi transfusi non-hemolitik yang dikenal sebagai *febrile non-hemolytic transfusion reaction* (FNHTR). Penggunaan *packed red cells* (PRC) *leukodepleted* terbukti dapat menurunkan kejadian reaksi ini. FNHTR dapat terjadi akibat adanya kontaminasi bakteri pada produk darah, proses aloimunisasi, serta akumulasi sitokin dalam komponen darah (Zahra, 2023).

1) Reaksi alergi

Reaksi alergi pada transfusi darah umumnya dimediasi oleh imunoglobulin E (IgE) dan sering dipicu oleh protein plasma yang terkandung dalam produk darah. Manifestasi klinis reaksi ini bervariasi, mulai dari derajat ringan hingga berat.

Gejala ringan dapat berupa pruritus, urtikaria, dan eritema, sedangkan reaksi berat dapat ditandai dengan bronkospasme, stridor, hipotensi, hingga terjadinya anafilaksis. Pasien dengan defisiensi imunoglobulin A (IgA) serta yang memiliki antibodi terhadap IgA perlu mendapatkan kewaspadaan khusus karena berisiko mengalami reaksi alergi berat. Sebagai upaya pencegahan, pasien dengan defisiensi IgA dapat dipertimbangkan untuk menerima transfusi dari donor yang juga memiliki defisiensi IgA (Zahra, 2023).

2) Reaksi hemolitik akut

Reaksi transfusi hemolitik akut dapat muncul dalam waktu singkat, yaitu mulai dari beberapa menit hingga beberapa jam setelah tindakan transfusi darah dilakukan. Gambaran klinis yang muncul bervariasi, antara lain menggigil, peningkatan suhu tubuh secara tiba-tiba, nyeri punggung, hemoglobinuria, sesak napas, hingga kondisi syok. Kejadian ini umumnya dipicu oleh ketidakcocokan antara produk darah yang diberikan dengan golongan darah pasien. Apabila muncul tanda-tanda reaksi transfusi, prosedur transfusi harus segera dihentikan. Pemberian cairan intravena dapat dilakukan untuk menjaga volume intravaskular. Penggunaan diuretik dapat dipertimbangkan pada kondisi penurunan fungsi ginjal, sedangkan pada kasus Koagulasi Intravaskular Diseminata (KID) terapi heparin dapat diberikan sesuai indikasi. (Zahra, 2023).

3) Reaksi lambat transfusi

Reaksi transfusi yang bersifat lambat umumnya muncul dalam rentang waktu 5–14 hari setelah tindakan transfusi. Kondisi ini ditandai oleh penurunan kadar hemoglobin secara mendadak, disertai keluhan malaise dan munculnya ikterus (kekuningan). Reaksi tersebut dapat terjadi akibat keberadaan alloantibodi

yang tidak teridentifikasi sebelumnya atau terbentuknya antibodi baru setelah transfuse (Zahra, 2023).

4) Anemia hemolitik autoimun

Anemia hemolitik autoimun merupakan komplikasi serius yang berpotensi terjadi setelah prosedur transfusi darah. Pada tahap pemeriksaan awal, darah donor dapat menunjukkan hasil yang kompatibel, namun masa hidup eritrosit menjadi sangat singkat sehingga kadar hemoglobin pasien menurun hingga lebih rendah dibandingkan nilai pra-transfusi dan akhirnya memicu terjadinya reaksi transfusi. Proses hemolisis berlangsung baik pada eritrosit pasien maupun eritrosit donor, dengan hasil pemeriksaan serologis yang menunjukkan adanya reaksi antigen–antibodi yang luas. Penatalaksanaan kondisi ini meliputi pemberian kortikosteroid, obat imunosupresan, serta imunoglobulin intravena (Zahra, 2023).

5) *Transfusion-related acute lung injury*

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) salah satu komplikasi transfusi yang tergolong serius, yang dapat dipicu oleh keberadaan antibodi anti-*human leukocyte antigen* (anti-HLA) maupun antibodi antineutrofil. Kondisi ini umumnya muncul dalam waktu kurang dari enam jam setelah transfusi, dengan gejala klinis berupa demam, gangguan pernapasan, hipotensi, dan takikardia. Penatalaksanaan TRALI bersifat suportif, meliputi pemberian oksigen, kortikosteroid, serta diuretik. Pada kasus dengan derajat keparahan tinggi, diperlukan bantuan ventilasi mekanik untuk mempertahankan fungsi pernapasan (Zahra, 2023).

6) *Transfusion-induced graft-versus-host disease*

Transfusion-induced graft-versus-host disease (TI-GVHD) merupakan komplikasi transfusi yang terjadi akibat keberadaan limfosit viabel dalam darah donor. Reaksi ini umumnya muncul dalam rentang waktu 1–4 minggu setelah transfusi dan ditandai dengan manifestasi klinis berupa ruam kulit, demam, diare, gangguan fungsi hati, serta pansitopenia yang disebabkan oleh kegagalan fungsi sumsum tulang. Upaya pencegahan TI-GVHD dapat dilakukan dengan menghindari penggunaan donor haploidentik atau donor yang berasal dari anggota keluarga (Zahra, 2023).

7) *Transfusion-associated circulatory overload*

Transfusion-associated circulatory overload (TACO) merupakan komplikasi transfusi yang terjadi akibat gangguan fungsi jantung atau pemberian darah dengan kecepatan yang berlebihan. Kondisi ini ditandai oleh keluhan sesak napas dan takikardia, serta temuan edema pulmonal pada pemeriksaan radiologis toraks. Penatalaksanaan TACO difokuskan pada upaya penurunan volume sirkulasi darah serta optimalisasi fungsi jantung (Zahra, 2023).

8) Transmisi agen infeksius

Transfusi darah memiliki potensi sebagai sarana penularan berbagai agen infeksi, baik virus, bakteri, maupun parasit. Risiko ini tetap ada akibat keterbatasan jenis dan cakupan pemeriksaan dalam mendeteksi patogen, penggunaan metode uji dengan tingkat spesifisitas yang belum maksimal, serta kemungkinan munculnya agen infeksi baru (Kemenkes RI, 2018).

B. Uji Silang Serasi (*Crossmatch*)

Transfusi darah didefinisikan sebagai tindakan pemindahan darah atau komponen darah dari pendonor ke dalam sistem peredaran darah penerima (Sirait, 2019). Sebelum pelaksanaan transfusi, dilakukan pemeriksaan golongan darah sistem ABO, faktor Rhesus, serta uji silang serasi (*crossmatch*) untuk mencegah terjadinya reaksi transfusi pada resipien. Hasil uji silang serasi masih berpotensi menunjukkan inkompatibilitas, meskipun golongan darah donor dan penerima telah sesuai. Oleh sebab itu, diperlukan penelusuran lebih lanjut terhadap faktor-faktor yang mendasari terjadinya ketidakcocokan pada uji silang serasi antara darah donor dan pasien. (Saraswati dan Prasetyawati, 2019).

1. Definisi

Uji silang serasi (*crossmatch*) merupakan merupakan tahapan pemeriksaan yang dilakukan dengan mereaksikan komponen darah dari donor dengan sampel darah pasien. Berdasarkan standar yang ditetapkan oleh *American Association of Blood Banks* (AABB), *crossmatch* didefinisikan sebagai metode pemeriksaan yang bertujuan untuk mengidentifikasi adanya ketidakcocokan pada sistem golongan darah ABO serta mendeteksi antibodi bermakna terhadap antigen eritrosit, dengan melibatkan uji antiglobulin sebagai bagian dari prosedur pemeriksaan. (Mulyantari dan Sutirta, 2016).

2. Tujuan

Pemeriksaan pra-transfusi dilakukan untuk menurunkan risiko terjadinya stimulasi pembentukan antibodi eritrosit baru serta memastikan bahwa sel darah merah yang akan diberikan memiliki kesesuaian dengan antibodi yang terdapat dalam plasma pasien (Saraswati dan Prasetyawati, 2019). Menurut Sirait (2019), uji

silang serasi memiliki tiga tujuan utama, yaitu memastikan kecocokan golongan darah berdasarkan sistem ABO dan faktor Rhesus, mendeteksi adanya antibodi terhadap antigen eritrosit di luar sistem ABO, serta mengidentifikasi antibodi dengan titer rendah atau antibodi yang tidak mudah menimbulkan reaksi aglutinasi.

3. Prinsip

Prinsip dasar pemeriksaan *crossmatch* didasarkan pada proses pencampuran eritrosit donor dengan plasma atau serum penerima. Reaksi aglutinasi dapat terjadi apabila antigen pada sel darah merah donor tidak sesuai dengan antibodi yang terdapat dalam plasma resipien. Prosedur uji silang serasi terbagi menjadi dua jenis, yaitu uji mayor dan uji minor. Uji silang mayor bertujuan untuk menilai reaksi antara plasma penerima dan eritrosit donor untuk mendeteksi adanya antibodi pada resipien yang berpotensi menyebabkan lisis sel darah merah donor. Sementara itu, uji silang minor dilakukan untuk menilai reaksi antara eritrosit penerima dan serum donor. (Maharani dan Noviar, 2018).

- a. Uji mayor merupakan pemeriksaan yang dilakukan dengan mereaksikan serum pasien dengan sel darah merah donor. Apabila dalam serum pasien terdapat antibodi yang bereaksi terhadap sel donor, maka kondisi tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel darah merah.
- b. Uji minor adalah pemeriksaan yang mereaksikan sel darah merah resipien dengan serum donor. Apabila pemeriksaan antibodi pada donor telah dilakukan sebelumnya, maka uji silang serasi minor tidak perlu dilakukan kembali.
- c. Autokontrol merupakan pemeriksaan yang dilakukan dengan mereaksikan sel darah merah resipien dengan serum pasien sendiri. Pemeriksaan ini bertujuan

untuk mendeteksi keberadaan antibodi tidak teratur (*irregular antibody*) pada pasien (Mulyantari dan Yasa, 2017).

4. Metode

a. Uji silang serasi metode tabung

Metode tabung dalam pemeriksaan uji silang serasi dapat digunakan baik pada uji mayor maupun uji minor. Pada uji silang mayor, serum resipien direaksikan dengan eritrosit donor, sedangkan pada uji silang minor dilakukan pencampuran antara serum atau plasma donor dengan eritrosit resipien. Prinsip metode tabung didasarkan pada pencampuran eritrosit dan serum yang sesuai, yaitu eritrosit donor dengan serum resipien pada uji mayor serta eritrosit resipien dengan serum donor pada uji minor, dengan penambahan bovine albumin 22%. Terbentuknya reaksi aglutinasi atau hemolisis setelah pencampuran menunjukkan adanya ketidakcocokan golongan darah. Selanjutnya, campuran serum dan eritrosit diinkubasi selama 15 menit untuk memungkinkan antibodi melekat pada permukaan sel, kemudian ditambahkan serum antiglobulin. Munculnya aglutinasi setelah penambahan serum antiglobulin menandakan adanya inkompatibilitas yang disebabkan oleh antibodi resipien terhadap eritrosit donor. (Maharani dan Noviar, 2018).

Uji silang serasi dengan metode konvensional terdiri atas tiga fase pemeriksaan yang bertujuan untuk mendeteksi keberadaan antibodi komplit (IgM) maupun antibodi inkomplit (IgG) yang berpotensi menimbulkan ketidakcocokan (inkompatibilitas). Fase I merupakan fase suhu kamar pada rentang 20–25 °C menggunakan medium salin, yang bertujuan untuk mengidentifikasi antibodi komplit atau *cold antibody* seperti anti-Lewis, anti-P1, anti-A, anti-B, anti-H, anti-

M, dan anti-N. Fase II dilakukan melalui inkubasi pada suhu 37 °C dengan menggunakan medium bovine albumin untuk mendeteksi beberapa antibodi sistem Rhesus, antara lain anti-C, anti-D, dan anti-E, serta antibodi lain seperti anti-Kell, anti-Lewis, dan anti-Duffy. Selanjutnya, fase III merupakan fase *antiglobulin test* (AHG), di mana antibodi inkomplit yang telah berikatan dengan eritrosit pada fase sebelumnya akan direaksikan dengan serum *Coombs*. Hasil positif pada fase ini ditandai dengan terjadinya aglutinasi yang jelas (Maharani dan Noviar, 2018).

b. Uji silang serasi metode gel test

Prinsip pemeriksaan uji silang serasi menggunakan metode gel test dilakukan dengan memasukkan sejumlah volume suspensi eritrosit serta serum atau plasma dari donor dan pasien ke dalam *microtube*, kemudian dilanjutkan dengan tahap inkubasi dan sentrifugasi. Pada proses inkubasi, antigen yang terdapat pada permukaan sel darah merah akan bereaksi dan berikatan dengan antibodi yang terdapat dalam serum atau plasma sehingga memungkinkan terjadinya aglutinasi. Selanjutnya, pada tahap sentrifugasi, sel darah merah yang mengalami aglutinasi kuat akan tertahan pada bagian atas matriks gel. Sebaliknya, apabila tidak terjadi reaksi aglutinasi, seluruh sel darah merah akan melewati matriks gel dan mengendap di bagian dasar *microtube* (Mulyantari dan Yasa, 2017).

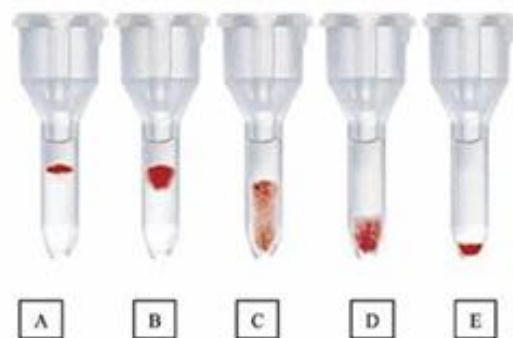
Pemeriksaan uji silang serasi menggunakan metode gel test diawali dengan pembuatan suspensi eritrosit donor dan pasien melalui penambahan 500 µL larutan *low ionic strength solution* (LISS) ke dalam 5 µL sampel darah donor maupun darah pasien. Tahap awal prosedur *crossmatch* metode gel dilakukan dengan menyiapkan ID Gel Card, dilanjutkan dengan pencantuman identitas resipien pada ID LISS/Gel Card serta membuka segel aluminium foil penutup kartu. Setiap *microtube* pada

Gel Card memiliki peran dan fungsi pemeriksaan yang berbeda. Uraian berikut menjelaskan isi serta fungsi masing-masing *microtube* tersebut.:

- 1) *Microtube* I (uji mayor) berisi campuran 25 μ L plasma resipien dan 50 μ L suspensi sel darah merah donor.
- 2) *Microtube* II (uji minor) berisi campuran 25 μ L plasma donor dan 50 μ L suspensi sel darah merah resipien.
- 3) *Microtube* III (autokontrol) berisi 50 μ L suspensi sel darah merah resipien dengan konsentrasi 1% yang direaksikan dengan 25 μ L plasma resipien.

Selanjutnya, ID *Gel Card* diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37 °C, kemudian disentrifugasi menggunakan ID *centrifuge* dengan kecepatan 1.000 rpm selama 10 menit. Setelah proses tersebut selesai, hasil pemeriksaan dibaca dan diinterpretasikan sesuai dengan kriteria yang berlaku (Maharani dan Noviar, 2018).

Hasil pemeriksaan uji silang serasi (*crossmatch*) dapat diinterpretasikan berdasarkan pola aglutinasi atau pengendapan sel darah merah yang terbentuk setelah proses inkubasi dan sentrifugasi, dengan ketentuan sebagai berikut:



Gambar 1 Interpretasi Hasil Uji Silang Serasi (*Crossmatch*) Metode Gel Test
Sumber: Weis ED, Chizhevsky, 2006

Keterangan:

- a) (4+) : terjadi aglutinasi sel darah merah yang ditandai dengan seluruh sel darah merah tertahan pada permukaan matriks gel di dalam *microtube*

- b) (3+) : terlihat aglutinasi sel darah merah dengan sebagian besar sel tertahan pada permukaan matriks gel *microtube*
- c) (2+) : aglutinasi sel darah merah tampak tersebar di sepanjang kolom *microtube*
- d) (1+) : tampak aglutinasi pada sebagian sel darah merah yang masih mampu melewati pori-pori matriks gel dan terdistribusi hingga berada di bawah setengah kolom *microtube*
- e) (-) : tanpa aglutinasi, sel darah merah lolos masuk melalui pori – pori gel hingga ke bagian bawah *microtube* (Zahra, 2023).

C. Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Hasil *Crossmatch*

Uji silang serasi (*crossmatch*) merupakan pemeriksaan pra-transfusi yang bertujuan untuk memastikan kompatibilitas antara darah donor dan darah resipien dengan cara mendeteksi reaksi antara antigen pada eritrosit donor dengan antibodi dalam serum pasien atau sebaliknya. Pemeriksaan ini sangat penting untuk mencegah terjadinya reaksi transfusi hemolitik yang dapat membahayakan pasien (Situmorang dkk., 2023). Hasil pemeriksaan *crossmatch* dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang berasal dari pasien, donor, maupun faktor teknis selama proses pemeriksaan di laboratorium. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan hasil *crossmatch* menjadi kompatibel ataupun inkompatibel (Purwati dkk., 2020).

1. Alloantibodi eritrosit

Salah satu faktor utama yang mempengaruhi hasil *crossmatch* adalah keberadaan alloantibodi eritrosit pada serum pasien. Alloantibodi terbentuk ketika sistem imun pasien terpapar antigen eritrosit yang tidak dimiliki oleh tubuhnya, misalnya akibat transfusi darah sebelumnya, kehamilan, atau transplantasi. Antibodi tersebut dapat bereaksi dengan antigen pada eritrosit donor sehingga

menghasilkan hasil *crossmatch* inkompatibel. Pada pasien yang sering menerima transfusi darah, seperti penderita thalasemia mayor, paparan antigen eritrosit donor secara berulang dapat meningkatkan risiko pembentukan alloantibodi yang menyebabkan kesulitan dalam menemukan darah donor yang kompatibel (Herinda dkk., 2024).

2. Autoantibodi

Autoantibodi merupakan antibodi yang terbentuk terhadap antigen eritrosit milik individu itu sendiri. Keberadaan autoantibodi dapat menyebabkan reaksi positif pada pemeriksaan *crossmatch* karena antibodi tersebut dapat bereaksi dengan hampir semua eritrosit donor. Kondisi ini sering ditemukan pada penyakit autoimun, anemia hemolitik autoimun, atau pasien yang menerima transfusi berulang. Autoantibodi dapat menyebabkan hasil pemeriksaan *crossmatch* menjadi positif pada uji *autocontrol* maupun uji antiglobulin sehingga mempersulit interpretasi kompatibilitas darah donor dengan pasien (Situmorang dkk., 2023).

3. Kesalahan penentuan golongan darah ABO dan rhesus

Kesalahan dalam penentuan golongan darah ABO dan rhesus antara donor dan resipien juga dapat menyebabkan hasil *crossmatch* menjadi inkompatibel. Sistem golongan darah ABO merupakan sistem golongan darah yang paling penting dalam transfusi karena antibodi terhadap antigen ABO bersifat alami dan dapat menyebabkan reaksi transfusi hemolitik yang berat jika terjadi ketidakcocokan (Situmorang dkk., 2023). Oleh karena itu, penentuan golongan darah yang akurat sebelum melakukan *crossmatch* sangat penting untuk memastikan keamanan transfusi darah (Purwati dkk., 2020).

4. Riwayat transfusi darah sebelumnya

Riwayat transfusi darah sebelumnya merupakan faktor penting yang dapat mempengaruhi hasil *crossmatch*. Pasien yang telah menerima transfusi darah sebelumnya memiliki kemungkinan lebih besar untuk membentuk antibodi terhadap antigen eritrosit donor yang tidak dimiliki oleh tubuhnya. Antibodi tersebut dapat terdeteksi pada pemeriksaan *crossmatch* sehingga menghasilkan reaksi inkompatibel. Penelitian menunjukkan bahwa inkompatibilitas *crossmatch* lebih sering ditemukan pada pasien dengan riwayat transfusi berulang dibandingkan pasien yang belum pernah menerima transfusi sebelumnya (Purwati dkk., 2020).

5. Faktor teknis pemeriksaan laboratorium

Hasil *crossmatch* juga dapat dipengaruhi oleh faktor teknis selama proses pemeriksaan di laboratorium. Faktor teknis tersebut meliputi kualitas sampel darah, kontaminasi reagen, kesalahan prosedur pemeriksaan, metode yang digunakan, serta kondisi inkubasi selama pemeriksaan. Kesalahan teknis seperti penggunaan sampel yang hemolisis, kesalahan pencampuran serum dan eritrosit, atau kontaminasi pada sistem pemeriksaan dapat menyebabkan hasil reaksi aglutinasi yang tidak sesuai sehingga mempengaruhi interpretasi hasil *crossmatch* (Situmorang dkk., 2023).

6. Kondisi klinis dan karakteristik pasien

Beberapa kondisi klinis pasien juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan *crossmatch*, seperti penyakit hematologi, infeksi, keganasan darah, maupun gangguan sistem imun. Kondisi tersebut dapat memicu pembentukan antibodi atau perubahan karakteristik eritrosit yang mempengaruhi reaksi antara eritrosit donor dan serum pasien (Purwati dkk., 2020). Selain itu, karakteristik pasien seperti usia,

jenis penyakit, serta jumlah transfusi yang pernah diterima juga dapat mempengaruhi kemungkinan terjadinya inkompatibilitas *crossmatch* (Herinda dkk., 2024).

D. Penyebab Inkompabilitas Uji Silang Serasi (*Crossmatch*) pada Pasien

Thalasemia Mayor

Darah dinyatakan *incompatible* apabila hasil pemeriksaan uji silang serasi menunjukkan adanya ketidaksesuaian antara darah donor dan resipien. Kondisi tersebut mengakibatkan darah donor tidak dapat diberikan kepada pasien, sehingga diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk menentukan faktor penyebab terjadinya reaksi inkompatibilitas (Kemenkes RI, 2018). Beberapa faktor yang dapat menimbulkan inkompatibilitas meliputi perbedaan golongan darah sistem ABO antara donor dan pasien, keberadaan alloantibodi dalam serum pasien yang bereaksi terhadap antigen pada eritrosit donor, serta eritrosit donor yang telah terselubungi antibodi lengkap dengan hasil *Direct Coombs Test* (DCT) donor positif. Selain itu, inkompatibilitas juga dapat disebabkan oleh adanya antibodi spesifik dalam plasma donor yang bereaksi dengan antigen eritrosit pasien, eritrosit pasien yang terselubungi antibodi atau komplemen dengan hasil DCT pasien positif, terbentuknya *rouleaux formation*, serta adanya kontaminasi pada sampel pemeriksaan (Syafitri, 2016).

Kondisi inkompatibilitas transfusi menjadi perhatian khusus pada pasien thalasemia mayor. Thalasemia merupakan penyakit hereditas yang ditandai oleh kelainan darah kronis yang menyebabkan anemia berat serta berpotensi menimbulkan komplikasi berupa hepatosplenomegali. Penderita thalasemia memerlukan transfusi darah secara rutin sepanjang hidupnya akibat

ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi sel darah merah secara optimal (Wara dan Firdausu, 2020). Tingginya frekuensi transfusi pada pasien thalasemia meningkatkan risiko terbentuknya lebih dari satu jenis alloantibodi, sehingga proses pencarian darah yang *compatible* bagi resipien menjadi semakin kompleks (Gantini dkk., 2019).

Pembentukan alloantibodi merupakan hasil dari proses alloimunisasi yang terjadi ketika antigen asing yang tidak dimiliki oleh individu (aloantigen) masuk ke dalam sirkulasi darah (Perwitasari dkk., 2017). Proses tersebut melibatkan aktivasi sel B dalam sistem imun yang selanjutnya memproduksi antibodi spesifik terhadap antigen terkait. Dalam pemeriksaan uji silang serasi, keberadaan alloantibodi pada resipien dapat menyebabkan terjadinya lisis eritrosit donor, sehingga menghambat interpretasi hasil pemeriksaan dan menimbulkan inkompatibilitas. Selain memengaruhi hasil uji silang serasi, alloantibodi juga berperan dalam terjadinya reaksi transfusi hemolitik yang dapat menyebabkan tidak tercapainya target transfusi, meningkatkan kebutuhan transfusi berulang, serta memperpendek masa hidup eritrosit donor (Perwitasari dkk., 2017)