

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Komponen-Komponen Darah

2.1.1 Darah Lengkap (Whole Blood)

Whole blood atau darah lengkap adalah darah yang diambil dari donor dengan menggunakan kantong darah dengan antikoagulan steril dan bebas pyrogen(Anonim,2007) Darah lengkap ini berisi sel darah merah, leukosit, trombosit, dan plasma. Satu unit kantong darah lengkap berisi 450 mL darah dan 63 mL antikoagulan. Di Indonesia, 1 kantong darah lengkap berisi 250 mL darah dengan 37 mL antikoagulan, ada juga yang 1 unit kantong berisi 350 mL darah dengan 49 mL antikoagulan. Suhu simpan antara 1^o- 6^o Celcius. Satu unit darah (250-450 ml) dengan antikoagulan sebanyak 15 ml/100ml darah (Sudoyo,2009).

Dilihat dari masa penyimpanannya, maka *whole blood* dapat dibagi menjadi 2, yaitu darah segar (*fresh blood*), yaitu darah yang disimpan kurang dari 6 jam, masih lengkap mengandung trombosit dan factor pembeku, serta darah yang disimpan (*stored blood*), yaitu darah yang sudah disimpan lebih dari 6 jam sampai 6 hari , faktor pembeku sudah hampir habis dan juga dapat terjadi peningkatan kadar kalium, amonia, dan asam laktat (anam,2006).

Darah lengkap berguna untuk meningkatkan jumlah sel darah merah dan volume plasma dalam waktu yang bersamaan, misalnya pada pendarahan aktif dengan kehilangan darah lebih dari 25-30 % volume darah total. Namun demikian, pemberian darah lengkap pada keadaan tersebut hendaklah tidak menjadi pilihan utama karena pemulihan segera volume darah pasien lebih penting daripada penggantian sel darah merah atau transfusi yang masih memerlukan waktu. Eritrosit dibuat dari darah keseluruhan (whole blood) dengan sentrifugasi dan menghilangkan plasma. Larutan yang paling umum digunakan sebagai antikoagulan adalah CPDA-1. Antikoagulan ini dilengkapi dengan dekstrosa dan adenine untuk mengawetkan pada tingkat adenosine trifosfat pada eritrosit. Eritrosit dengan CPDA-1 dapat

disimpan sampai 35 hari pada suhu $1-6^{\circ}\text{C}$. eritrosit juga dapat ditambah larutan yang mengandung glukosa dan substrat lainnya selama pembuatan. Larutan aditif tersebut memungkinkan periode penyimpanan yang lebih lama (42 hari) dan memiliki nilai hematokrit (Ht) rendah. Selama penyimpanan, eritrosit mengalami penuaan perubahan serupa yang terjadi dalam tubuh (in vivo), sehingga sebagian sel darah merah yang ditransfusikan dengan cepat akan dimusnahkan oleh limpa resipien. Kebocoran kalium intraselular akan terjadi selama penyimpanan eritrosit.

2.1.2 Fasilitas penyimpanan dan Stabilitas darah lengkap

Komponen darah harus disimpan pada kondisi suhu yang optimal untuk setiap jenis komponen. Fasilitas atau peralatan yang digunakan untuk menyimpan komponen darah harus dikualifikasi dan divalidasi agar memenuhi system manajemen mutu untuk unit penyedia darah (Iman, 2007). Fasilitas atau peralatan harus dapat diamankan, didesain agar sirkulasi udara sekitar komponen darah terjaga dan dibersihkan secara teratur. Suhu dan alarm harus diperiksa secara teratur untuk menjamin kondisi yang telah ditentukan terjaga.

Whole blood harus selalu terpelihara suhunya antara $2^{\circ}-6^{\circ}\text{C}$. Pada suhu ini, terjadi pengurangan reaksi biokimia dan akumulasi produk limbah, memungkinkan pengawetan secara invitro selama beberapa minggu. *Coldbox* harus digunakan setiap kali darah selesai diambil dari donor untuk menjaga agar darah tetap baik selama transportasi. Sekarang telah tersedia *coldbox* untuk transportasi darah yang dioperasikan dengan baterai sehingga dapat menjaga suhunya tetap optimal selama waktu transportasi (John, 2010).

Darah sebaiknya disimpan pada lemari es khusus yang mampu menjaga suhu antara $2^{\circ}-6^{\circ}\text{C}$, apabila tidak memiliki lemari es khusus dapat digunakan lemari es biasa dengan memperhatikan hal-hal berikut :a)Darah dapat disimpan dalam satu lemari es bersama reagen dan sampel, namun tidak boleh dicampuradukkan penempatannya. b)Pintu lemari es hanya boleh dibuka saat menyimpan atau mengeluarkan darah. c)Penempatan darah harus sedemikian rupa sehingga terjadi sirkulasi udara diantara kantong-kantongnya, dapat diposisikan berdiri dalam keranjang, atau mendarat diatas rak lemari es. d)Tidak menyimpan

darah pada pintu lemari. e) Tidak menyimpan darah didekat lemari pembeku (*freezer*). Suhu didalam lemari es tempat penyimpanan darah harus tetap diperiksa dan dicatat secara berkala, paling tidak dua kali sehari.

2.1.3 Antikoagulan

Antikoagulan yang digunakan sesuai dengan komponen darah , whole blood dengan antikoagulan CPDA-1 (citrat phosphat Dextrose Adenin-1) yang disimpan pada suhu 2-6⁰C dengan lama penyimpanan 35 hari (Setyati, 2010). Sitrat berguna untuk mengikat kalsium sehingga tidak terjadi koagulasi, dextrose menyediakan sumber energi untuk sel darah merah, fosfat anorganik berfungsi sebagai buffer yang memelihara kadar 2,3-diphosphoglycerate (2-3DPG) dan meningkatkan produksi adenosis triphosphat(ATP) sehingga meningkatkan viabilitas eritrosit, adenin eksogen oleh eritrosit untuk membentuk ATP (kisar,2002). Saat ini juga telah dibuat secara komersial larutan aditif untuk darah (adsol, nutricel, optisol) yang dapat memperpanjang masa penyimpanan darah sampai 42 hari . larutan aditif tersebut mengandung garam adenin, dextrose dengan atau tanpa manitol. CPDA-1 mengandung dextrose dan adenin bersamasama membantu mempertahankan ATP selama penyimpanan. Alasan disimpan pada suhu 2-6⁰C adalah menjaga dextrose supaya tidak cepat habis, dan mengurangi pertumbuhan bakteri yang kemungkinan mengkontaminasi darah selama proses penyimpanan, (malik, 2003).

2.2 Sel Darah Merah Pekat (Packed Red Cell / PRC)

Sel darah merah pekat merupakan komponen yang terdiri dari eritrosit yang telah dipisahkan dengan memisahkan komponen-komponen yang lain sehingga mencapai hematokrit 70-80%, yang berarti hilangnya 125-150 ml plasma dari satu unitnya(Klein et al., 2007).PRC berasal dari whole blood yang diendapkan selama penyimpanan atau dengan sentrifugasi putaran tinggi. Satu unit PRC dari pemrosesan 500 ml whole blood didapatkan volume 200-250 ml dengan kadar hematokrit 70-80%, volume plasma 15-25 ml dan volume antokoagulan 10-15 ml

(Sarasvati, 2015). PRC merupakan pilihan utama untuk anemia kronik karena volumenya yang lebih kecil dibandingkan dengan *whole blood.Packed Cells* yang dibuat khusus di dalam kantong plastik pada saat segera setelah donasi darah diputar secara khusus sehingga terpisah dari komponen-komponen lainnya, jauh lebih baik dan lebih tahan lama disimpan. Sedangkan *Packed Cells* yang dibuat dengan cara pengendapan darah didalam botol lalu bagian plasmanya disedot keluar tidak menghasilkan komponen yang ideal karena sudah terbuka resiko kontaminasi pada waktu penghisapan. Waktu penyimpanannya hanya sampai 24 jam didalam alat pendingin darah(Sutikno, 2005).

Transfusi PRC diberikan dengan maksud untuk memperbaiki pengiriman oksigen ke jaringan yang membutuhkan. Sering ditemukan pasien dengan kadar Hb rendah atau kapasitas membawa oksigen berkurang, dan adanya mekanisme kompensasi fisiologis yang tidak memadai. Hal ini dapat terjadi karena terdapatnya respons terhadap keadaan anemia berupa adaptasi fisiologis seperti peningkatan *cardiac output*, perubahan viskositas darah, perubahan aliran darah ke arteri koroner maupun otak. Namun hal ini tidak terjadi pada pasien berusia lanjut yang disertai anemia, penyakit jantung dan paru-paru.

Produksi harian normal RBC pada orang dewasa yang sehat adalah sekitar 0,25mL/Kg dan umur rata-ratasel adalah sekitar 120 hari. Penyimpanan PRC menyebabkan serangkaian metabolisme, biokimia dan perubahan molekuler, didefinisikan sebagai lesi penyimpanan. Perubahan ini adalah terkait dengan durasi masa penyimpanan. Penurunan 2,3 DPG terjadi dalam beberapa hari awal penyimpanan dan selesai dalam waktu 1 atau 2 minggu. Perubahan ini reversible 50% dari 2, 3 DPG dipulihkan setelah 8jam transfusi, sedangkan 24-72jam yang diperlukan untuk pemulihan lengkap. Transfusi sebagai panduan, pada orang dewasa, satu unit PRC meningkatkan konsentrasi Hb dengan 1g/dL dan Ht sekitar 3% (Limbruno et, al., 2009).

Tujuan transfusi PRC adalah untuk menaikkan Hb pasien tanpa menaikkan volume darah secara nyata. Keuntungan menggunakan PRC dibandingkan dengan darah jenuh diantaranya adalah menaikkan Hb dapat diatur sesuai dengan yang diinginkan, mengurangi kemungkinan penularan

penyakit, mengurangi kemungkinan reaksi imunologis, volume darah yang diberikan lebih sedikit sehingga kemungkinan *overload* berkurang, dan komponen darah lainnya dapat diberikan pada pasien lain.

2.2.1 Masa Simpan Packed Red Cell

PRC harus disimpan di lemari pendingin pada suhu 2-5⁰C untuk mempertahankan masa hidup eritrosit secara optimum. Tiap dikeluarkan oleh BDRS, PRC harus mulai ditransfusikan dalam waktu 30 menit. Darah harus dibuang apabila ketentuan ini tidak dipenuhi (simon et al ,2009), transfusi harus sudah selesai dilakukan dalam waktu 4 jam (McClelland, 2007). Eritrosit akan berubah bentuk kehilangan daya hidup dan akhirnya pecah pada penyimpanannya.

Penyimpanan PRC pada kondisi hipotermia akan memperlambat metabolisme sel karena suhu berkurang, sehingga terjadi pengurangan kadar reaksi biokimia dan akumulasi produk limbah, memungkinkan pengawetan secara *in vitro* selama beberapa minggu. Larutan pengawet menyediakan komponen yang diperlukan untuk sel-sel antara lain gizi, bufer untuk mempertahankan pH, dan sumber energi metabolisme untuk meningkatkan kelangsungan hidup RBC selama penyimpanan hipotermia. *2,3diphospho glycerate* (2,3 DPG) sangat penting untuk menjaga pengiriman oksigen ke jaringan, semakin tinggi konsentrasi 2,3 DPG, semakin baik oksigenase dan kondisi pH harus di atas 7,0 untuk glikolisis optimal (Bruger *et al.*, 2011).

2.2.2 Keuntungan dan Kerugian Transfusi PRC

a. Keuntungan Transfusi PRC Dibanding Darah Lengkap

1. Kemungkinan overload sirkulasi menjadi minimal
2. Reaksi transfusi akibat komponen plasma menjadi minimal.
3. Reaksi transfusi akibat antibodi donor menjadi minimal.
4. Efek samping akibat volume antikoagulan yang berlebihan menjadi minimal.
5. Meningkatnya daya guna pemakaian darah karena sisa plasma dapat dibuat menjadi komponen-komponen yang lain (AABB, 2010).

b. Kerugian PRC

Masih cukup banyak plasma, lekosit, dan trombosit yang tertinggal sehingga masih bisa terjadi sensitisasi yang dapat memicu timbulnya pembentukan antibodi terhadap darah donor. Untuk mengurangi efek samping komponen noneritrosit maka dibuat PRC yang dicuci *washed* PRC (Liumbruno et al., 2009).

2.3 Waktu Simpan Darah

Waktu Simpan darah adalah sebagai jumlah kalender hari antara hari koleksi unit RBC dan hari transfusi. Pada pasien dengan *multiple transfusi*, dengan analisa lama penyimpanan yang digunakan dari pasien adalah unit darah dengan usia penyimpanan RBC tertua (Saraswati, 2015). Penyediaan darah di PMI pada umumnya berupa darah segar dan darah baru. Darah yang disimpan kurang dari 7 hari Waktu Simpan (untuk menghindari *overload* biokimia), diberikan untuk menaikkan Hb pada kondisi disfungsi ginjal dan hati, pasien membutuhkan *massive transfusi*, pasien dengan peningkatan kalium plasma karena luka bakar yang luas, atau hemolisis intravascular, neonatus yang memerlukan transfuse tukar. Kerugian menggunakan darah

yang belum disimpan antara +2°C dan +6°C yaitu risiko meningkat penularan penyakit patogen intraselular (*Cytomegalovirus*) bertahan dileukosit dalam darah segar, transmisi Sifilis. *Treponema* tidak bertahan >96 jam dalam darah disimpan (WHO,2013). Darah segar dengan metabolisme lebih stabil dibandingkan darah baru, akan tetapi persediaan darah segar tersebut jumlahnya terbatas dan sulit diperoleh dalam waktu singkat. Darah simpan mudah tersedia setiap saat, tetapi kadar kalium, ammonia dan asam laktatnya lebih tinggi.

Penyimpanan darah saat ini menjadi kebutuhan logistic untuk mempertahankan suplai darah yang cukup. Kriteria *Food and Drug Administration* (FDA) dimana penyimpanan RBC yang disetujui merupakan kriteria yang umumnya digunakan dalam penelitian klinis, tidak mengukurfungsi produk darah yang ditransfusikan. Kriteria penyimpanan RBC termasuk hemolisis kurang dari 1% dan pemulihan rata-rata 24 jam post transfuse 75% atau lebih besar, yang merupakan penilaian yang dinilai akurat (Zimring,2013).

Beberapa penelitian retrospektif melaporkan bahwa transfusi unit PRC simpan hasil signifikan lebih buruk secara medis dibandingkan dengan transfusi unit PRC segar. Sejumlah studi retrospektif menunjukkan tidak ada perbedaan antara darah segar dan darah simpan, dan beberapa menunjukkan bahwa darah yang simpan adalah lebih aman daripada darah segar. Pelaporan hasil dari *Age of Red Blood Cells in Premature Infants* (ARIP) trial menunjukkan tidak ada perbedaan antara *red blood cells* "Fresh" dan *red blood cells* "simpan". Percobaan *Control double-blind* pemberian darah segar untuk neonatus, usia rata-rata sel darah merah kelompok "Fresh" dan "Standard" adalah 5,1 dan 14,6 hari, Namun, standar praktek untuk transfuse bayi prematur, tidak ada efek yang terdeteksi terhadap usia penyimpanan RBC (Fergusson, 2009).

2.3.1 Metabolisme Darah Selama Penyimpanan

Pada darah yang disimpan di luar tubuh (kantong darah), dimana kondisinya berbeda dengan kondisi dalam tubuh, terjadi perubahan dalam metabolisme darah tersebut. Adapun perubahan-perubahan yang terjadi selama penyimpanan *invitro* tersebut adalah sebagai berikut :

1. Daya Hidup Sel

Darah

a. Daya Hidup Sel Darah Merah

Pada waktu penyadapan dalam kantong darah $\pm 1-5\%$ sel darah merah rusak. Setelah darah disimpan 2 minggu dalam *Acid Citrate Dextrose*, walaupun hampir semua sel darah mudah hidup normal setelah ditransfusikan, kira-kira 10% musnah dalam waktu 24 jam. Setelah penyimpanan 4 minggu dalam ACD, daya hidup setelah transfusi menurun dan sebanyak 2-5% dari sel darah merah hancur dalam bekerja jam pertama setelah transfusi. Makin lama darah disimpan makin banyak RBC yang dihancurkan dan makin kecil jumlah RBC yang dapat bertahan hidup. Presentase RBC yang hidup 24 jam setelah transfuse menjadi patokan perhitungan masa simpan darah dalam bentuk cair, minimal 70%. Bila RBC yang hidup 24 jam setelah transfuse $< 70\%$ tidak baik untuk resipien. Hilangnya daya hidup RBC yang disimpan disebabkan minimal oleh 2 faktor yaitu kekakuan membrane sel darah merah dan *invitro reversible* dengan penambahan ATP sebelum transfusi, hilangnya lipid membran RBC yang tidak dapat dicegah pada penyimpanan 4°C .

a. Pengaruh antikoagulan

1. Heparin: kerusakan sel darah merah sangat cepat, setelah penyimpanan 10 hari daya hidup post transfusi tidak lebih dari 60%.
2. Trisodium Sitrat: kerusakan yang cepat terjadi, setelah 1 minggu hanya 50% sel darah merah yang hidup dan setelah 2 minggu hampir tidak adayang hidup.
3. Penambahan *dextrose*: dapat memperbaiki daya hidup PRC, karena *dextrose* hidrolisi *saster phosphor* menurun. Selama penyimpanan

dan yang merupakan sumber energi untuk sintesis senyawa *phosphate diphosphoglycorate* dan ATP.

Penurunan kadar ATP Selama penyimpanan kadar ATP menurun dan ini berhubungan dengan perubahan-perubahan pada PRC yaitu :

- a. Perubahan bentuk sel dari ceper (discs) menjadi lebih bulat (spheres).
- b. Hilangnya lemak membran sel ($\pm 25\%$ setelah penyimpanan 28 hari dalam ACD. Menurunnya: *criticalhaemolotyc volume* (mungkin berhubungan dengan hilangnya lemak membran (Vealeetal.,2011).
- c. Bertambah kakunya sel.Dibuktikan dengan mengukur tebalnya kepadatan.

2.4 Hematokrit

Hematokrit adalah jumlah sel darah merah dalam darah sehingga dengan melakukan pemeriksaan hematokrit maka akan kita dapatkan hasil perbandingan jumlah sel darah merah (eritrosit) terhadap volume darah dalam satuan persen. Prinsip pemeriksaan hematokrit yaitu darah yang mengandung antikoagulan dicentrifuge dan total sel darah merah dapat dinyatakan sebagai persen (Hoffbrand,2008). Nilai normal hematokrit yang sering digunakan adalah sebagai berikut:

Jenis	Nilai Hematokrit
Bayi Baru Lahir	44-65%
Anak (1-3 Tahun)	29-40%
Anak (4-10Tahun)	31-43%
Laki-Laki	40-50%
Wanita	36-46%

Tabel 1.2 Nilai Normal Hematokrit

Nilai hematokrit rendah Merupakan suatu keadaan dimana kadar Hct seseorang rendah atau dibawah nilai normal. Kondisi ini dapat ditemukan pada seseorang yang mengalami suatu penyakit tertentu seperti:

1. Anemia

Merupakan suatu keadaan kurangnya volume darah dalam tubuh kita, yang dinyatakan dalam Hb (Haemoglobin). Keadaan ini juga akan secara langsung berdampak pada penurunan nilai Hct dalam tubuh seseorang. Kondisi anemia lainnya yang juga mempengaruhi penurunan Hct antara lain:

- Anemia defisiensi besi

Merupakan jenis anemia yang berhubungan dengan penurunan kadar zat besi (Fe) dalam Hb, yang dimana telah dijelaskan sebelumnya dengan penurunan nilai Hb, juga akan menyebabkan penurunan nilai dari Hct.

- Anemia Megaloblastic

Merupakan anemia yang berhubungan dengan kurangnya asupan asam folat dan vitamin B12. Sama halnya dengan Fe, kekurangan asam folat dan B12 juga akan menyebabkan penurunan nilai Hb.

2. Penyakit ginjal kronis

Pada pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronis, penurunan kadar Hct biasanya berhubungan dengan penurunan produktifitas hormon eritropoietin, yang merupakan hormon penting didalam pembentukan sel darah.

3. Penyakit sumsum tulang

Sumsum tulang juga merupakan salah satu tempat untuk memproduksi sel darah merah.

4. Penyakit kanker

Pasien dengan penyakit kanker seperti: leukemia, limfoma, atau multiple myeloma juga memberi efek penurunan pada nilai Hct secara tidak langsung.

Nilai hematokrit tinggi Sebaliknya, nilai Hct yang melebihi nilai normal atau tinggi juga dapat ditemukan ada orang dengan keadaan:

1. Dehidrasi

Orang-orang yang mengalami dehidrasi biasanya memiliki nilai hematokrit tinggi. Jika volume cairan tubuh menurun, maka akan menurunkan volume cairan darah.

Hal ini membuat perbandingan jumlah volume sel darah merah dengan volume cairan darah meningkat.

Cara mengembalikan nilai normal hematokrit bila Anda kekurangan cairan adalah dengan memperbanyak konsumsi cairan.

2. Penyakit paru

Penyakit paru bisa berakibat pada kemampuan menyerap oksigen ke dalam tubuh. Penurunan penyerapan jumlah oksigen akan merangsang tubuh untuk memproduksi lebih banyak sel darah merah. Hal inilah yang membuat nilai hematokrit tinggi.

3. Penyakit jantung kongenital

Nilai hematokrit tinggi bisa juga terjadi pada seseorang yang mengalami penyakit jantung kongenital. Penyakit jantung kongenital yang membuat kedua sisi jantung terhubung secara tidak normal.

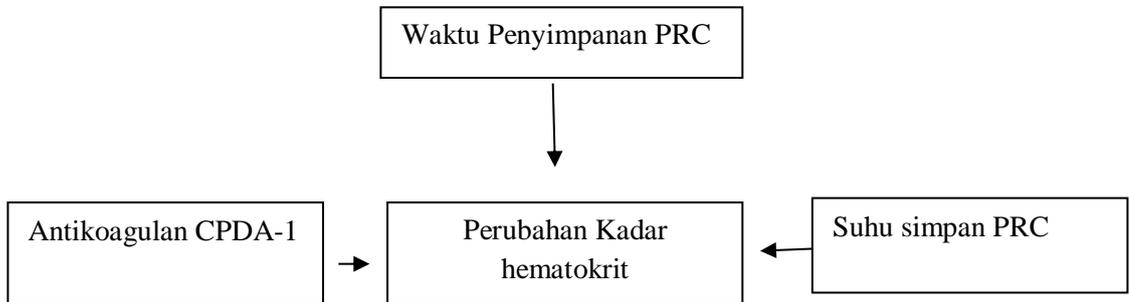
Hal tersebut berakibat pada penurunan kadar oksigen di dalam darah. Ketika tubuh mengalami kekurangan oksigen, maka tubuh akan meningkatkan jumlah produksi sel darah merah.

4. Polycythemia vera

Polycythemia vera adalah sebuah penyakit langka di mana tubuh memproduksi sel darah merah secara berlebih. Akibatnya, nilai hematokrit pun menjadi tinggi.



2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesa

Ada perbedaan kadar hematokrit pada PRC berdasarkan lama simpan 10 dan 21 hari di Bank Darah Rumah sakit Telogorejo Semarang.