

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS HUBUNGAN LAMA PENYIMPANAN *THROMBOCYTE*  
*CONCENTRATE* TERHADAP FUNGSI HEMOSTASIS  
MENGUNAKAN TROMBOELASTOGRAFI**

***THE RELATIONSHIP ANALYSIS OF THROMBOCYTE  
CONCENTRATE STORAGE DURATION WITH HEMOSTASIS  
FUNCTION USING THROMBOELASTOGRAPHY***

**FELISIA**

**C085181004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**ANALISIS HUBUNGAN LAMA PENYIMPANAN *THROMBOCYTE*  
*CONCENTRATE* TERHADAP FUNGSI HEMOSTASIS  
MENGUNAKAN TROMBOELASTOGRAFI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**FELISIA**

**C085181004**

Kepada

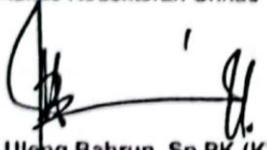
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR****ANALISIS HUBUNGAN LAMA PENYIMPANAN  
THROMBOCYTE CONCENTRATE TERHADAP FUNGSI HEMOSTASIS  
MENGUNAKAN TROMBOELASTOGRAFI**

Disusun dan diajukan oleh :

**FELISIA**

Nomor Pokok: C085181004

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 11 Oktober 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat****Menyetujui  
Komisi Penasehat**  
**Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K)**  
Pembimbing Utama  
**dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK (K)**  
Pembimbing AnggotaKetua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Unhas  
**dr. Uleung Bahrun, Sp.PK (K), PhD**  
NIP.19680518 199802 2 001**Prof. Dr. dr. Haerani Rayid, Sp.PD, KGH, Sp.GK, M.Kes**  
NIP.19680518 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : FELISIA  
Nomor Pokok : C085181004  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan,



Felisia

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS HUBUNGAN LAMA PENYIMPANAN *THROMBOCYTE CONCENTRATE* TERHADAP FUNGSI HEMOSTASIS MENGGUNAKAN TROMBOELASTOGRAFI”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, FINASIM sebagai Anggota Tim Penilai, dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, sekaligus pembimbing akademik saya, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes., guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik sekaligus Manajer PPDS FK-UNHAS periode 2018-2022, dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.

6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, atas bimbingan dan arahan pada masa pendidikan penulis, serta penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis agar lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, sekaligus dokter pembimbing karya akhir saya, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat, semangat, serta dengan sangat sabar memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, sekaligus dokter pembimbing karya akhir saya, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat, semangat, serta dengan sangat sabar memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Pembimbing metodologi Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
11. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, FINASIM dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes yang telah

meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.

12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
15. Seluruh pendonor yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Glukosa: dr. Yuni, dr. Tari, dr. Cici, dr. Uswa, dr. Uli, dr. Ita, dan dr. Nenden yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

17. Teman-teman sejawat PPDS, senior dan junior tersayang serta analis yang turut memberikan bantuan, dukungan, motivasi, dan berbagi suka dan duka selama proses penelitian ini.
18. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Hongjanto Setio dan Linggarwati Teranggono, serta kedua mertua saya, Hendra Gunawan dan Rita Dewi, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat selama ini. Terima kasih kepada adik saya tercinta, Levina, serta seluruh keluarga besar atas doa, semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Anthony Gunawan dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan.

Terima kasih pula untuk ananda tersayang Raya Irena Gunawan, dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti

pendidikan. Ananda merupakan sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Oktober 2022

Felisia

## ABSTRAK

**FELISIA.** *Analisis Hubungan Lama Penyimpanan Thrombocyte Concentrate Terhadap Fungsi Hemostasis Menggunakan Tromboelastografi (Dibimbing oleh Rachmawati A Muhiddin dan Raehana Samad)*

Produk *thrombocyte concentrate* (TC) selama penyimpanan dapat mengalami perubahan fungsional, biokimia, dan struktural trombosit. Salah satu fungsi trombosit yang utama adalah dalam proses hemostasis. Tromboelastografi (TEG) merupakan salah satu metode untuk menilai proses hemostasis, dan beberapa parameter dari TEG mencerminkan jumlah dan fungsi trombosit.

Tujuan penelitian menganalisis hubungan lama penyimpanan produk TC terhadap fungsi hemostasis menggunakan TEG. Penelitian dengan observasional kohort prospektif menggunakan sampel produk TC. Produk TC dieksklusi jika jumlah trombosit per unit kantong  $<50 \times 10^9$ . Produk TC menggunakan metode *Platelet Rich Plasma* (PRP) dengan alat Sentrifugasi Roto Silenta 630RS. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 14 sampel. Jumlah trombosit diperiksa dengan *hematology analyzer*, dan fungsi hemostasis diperiksa dengan TEG pada sampel produk TC yang didilusikan dengan plasma dengan perbandingan 1:10, menggunakan aktivator kaolin. Sampel diperiksa pada penyimpanan hari-1, hari-3, dan hari-5. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Saphiro-Wilk*, *Repeated ANOVA*, *Friedman*, dan *Pearson*.

Hasil penelitian diperoleh waktu K, sudut- $\alpha$ , nilai MA, dan nilai G tidak berbeda signifikan antara penyimpanan hari-1, hari-3, dan hari-5 (nilai  $p>0,05$ ). Jumlah trombosit tidak berkorelasi dengan nilai MA dan G pada produk TC simpan hari-1, hari-3, dan hari-5 ( $p>0,05$ ). Disimpulkan produk TC tidak mengalami perubahan fungsi hemostasis selama penyimpanan.

Kata kunci: *Thrombocyte Concentrate*, tromboelastografi, lama penyimpanan, fungsi hemostasis

## ABSTRACT

**FELISIA.** *The Relationship Analysis Of Thrombocyte Concentrate Storage Duration With Hemostasis Function Using Thromboelastography* (Supervised by Rachmawati A Muhiddin and Raehana Samad)

Thrombocyte Concentrate (TC) during storage can undergo functional, biochemical, and structural platelet changes. One of the main functions of platelets is in the process of hemostasis. Thromboelastography (TEG) is a method to assess the hemostasis process, and several parameters of TEG reflect the number and function of platelets.

The aim of the study was to analyze the relationship between storage duration of TC and hemostatic function using TEG. This observational prospective cohort study used TC products as samples. TC products were obtained by Platelet Rich Plasma (PRP) method with Roto Silenta 360RS centrifugation tool. Products were excluded if the platelet count per bag unit was  $<50 \times 10^9$ . The number of samples in the study were 14 samples. Platelet count was examined by hematology analyzer, and hemostatic function was examined by TEG with TC products which were diluted with plasma at a ratio 1:10, and kaolin activator. Samples were examined on storage day-1, day-3, and day-5. The data were statistically analyzed by the Saphiro-Wilk test, Repeated ANOVA, Friedman, and Pearson.

The results showed that the K time, angle, MA value, and G value were not significantly different between storage day-1, day-3, and day-5 (p values were respectively 0.204; 0.265; 0.215; 0.236). Platelet count did not correlate with MA and G values on TC products stored on day-1, day-3, and day-5. It was concluded that the hemostatic function using TEG was not significantly different in TC products during storage.

Keywords: Thrombocyte Concentrate, thromboelastography, storage duration, hemostasis function

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
PRAKATA	iv
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis Penelitian .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Hemostasis .....	6
2.2 Trombosit .....	7
2.2.1. Struktur Trombosit.....	8
2.2.2. Fungsi Trombosit.....	13
2.3 Produk TC.....	22
2.3.1. Proses Pembuatan dan Penyimpanan Produk TC.....	22
2.3.2. Indikasi Pemberian Produk TC.....	25
2.3.3. Kontraindikasi Transfusi Produk TC.....	27
2.3.4. <i>Quality Control</i> Produk TC.....	27
2.3.5. Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Produk TC.....	30

2.4 Tromboelastografi.....	34
2.5 Peran TEG dalam menentukan kualitas Produk TC.....	40
BAB III. KERANGKA PENELITIAN .....	42
3.1 Kerangka Teori .....	42
3.2 Kerangka Konsep .....	43
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	44
4.1 Desain Penelitian .....	44
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	44
4.3 Populasi Penelitian .....	44
4.4 Sampel Penelitian .....	45
4.5 Perkiraan Besar Sampel .....	45
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	46
4.7 Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik .....	46
4.8 Cara Kerja .....	46
4.8.1 Alokasi Subyek.....	46
4.8.2 Cara penelitian.....	47
4.8.3 Prosedur Tes Laboratorium.....	47
4.8.3.1 Perhitungan Kadar Trombosit per unit TC.....	47
4.8.3.2 Pemeriksaan TEG pada produk TC.....	49
4.9 Skema Alur Penelitian .....	54
4.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	55
4.11 Metode Analisis .....	58
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	
5.1 Hasil Penelitian.....	60
5.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	60
5.1.2. Perbedaan Nilai K, sudut- $\alpha$ , Nilai MA, dan Nilai G dalam	

Produk TC pada Penyimpanan Hari-1, Hari-3, dan Hari-5.....	62
5.1.3. Korelasi antara Jumlah Trombosit per Unit TC dengan nilai MA dan G pada penyimpanan Produk TC hari-1, hari-3, dan hari-5.....	64
5.2. Pembahasan.....	64
5.3. Keterbatasan.....	70
5.4. Ringkasan Penelitian.....	70
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	72
6.1. Simpulan.....	72
6.2. Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA .....	73
Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	78
Lampiran 2. Data Penelitian.....	79
Lampiran 3. Curriculum Vitae.....	80

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Glikoprotein sebagai reseptor membran trombosit.....	10
2. Interaksi Reseptor STR Trombosit dengan Ligand yang berikatan dengan Protein G.....	11
3. Protein Granula $\alpha$ .....	12
4. Kandungan Dense Granule.....	13
5. Kelebihan dan Kekurangan Penggunaan TC dibandingkan Trombosit Aferesis.....	23
6. Ambang Batas Trombosit untuk Pemberian Transfusi Produk TC Profilaksis Berdasarkan Berbagai Guideline.....	25
7. Ambang Batas Trombosit untuk Pemberian Transfusi Produk TC Terapeutik Berdasarkan Derajat Perdarahan.....	26
8. <i>Quality Control</i> Produk TC.....	28
9. Metode Analisis Defek Penyimpanan Trombosit.....	30
10. Parameter TEG dan Interpretasinya.....	36
11. Berbagai Macam Modifikasi TEG.....	38
12. Distribusi Karakteristik Pendonor.....	60
13. Statistik Deskriptif dan Uji Normalitas Data Volume, Jumlah Trombosit, nilai K, sudut- $\alpha$ , nilai MA, dan nilai G pada produk TC simpan hari-1, hari-3, dan hari-5 .....	61
14. Rerata Jumlah Trombosit pada Ketiga Kelompok Interval Waktu Penyimpanan Produk TC.....	62
15. Nilai K pada Ketiga Kelompok Interval Waktu Penyimpanan Produk TC.....	62
16. Sudut- $\alpha$ pada Ketiga Kelompok Interval Waktu Penyimpanan Produk TC.....	63
17. Nilai MA pada Ketiga Kelompok Interval Waktu Penyimpanan Produk TC.....	63
18. Nilai G pada Ketiga Kelompok Interval Waktu Penyimpanan Produk TC.....	63
19. Korelasi antara jumlah trombosit per unit TC dengan nilai MA dan G pada ketiga kelompok interval waktu penyimpanan produk TC.....	64

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor urut	Halaman
1. Kaskade Koagulasi.....	7
2. Struktur Trombosit.....	9
3. Glikoprotein pada Membran Trombosit.....	9
4. Aktivasi Trombosit Inisial yang Mencetuskan Adhesi Trombosit.	15
5. Faktor Lingkungan dan Trombosit yang Mempengaruhi Heterogenisitas Trombosit dalam Pembentukan Trombus.....	16
6. Interaksi Positif antara Trombosit dan Jalur Koagulasi.....	17
7. Mekanisme Protein G.....	18
8. Jalur Sintesis Eicosanoid.....	19
9. Fungsi Trombosit.....	20
10. Peran <i>Platelet Microparticle</i> (PMP) dalam Aktivasi Selular.....	21
11. Metode Pembuatan Produk TC dengan PRP dan BC.....	24
12. Prinsip Tromboelastografi.....	35
13. Parameter TEG.....	36
14. Hubungan MA dengan Parameter G Secara Eksponensial.....	37

**DAFTAR SINGKATAN**

AABB	: <i>American Association of Blood Banks</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATIII	: <i>Antitrombin</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BC	: <i>Buffy Coat</i>
BSH	: <i>British Society of Haematology</i>
BSS	: <i>Bernard Soulier Syndrome</i>
CAM	: <i>Cell Adhesion Molecule</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CAP-1	: <i>Adenyl Cyclase-Associated Protein</i>
CCI	: <i>Corrected Count Increment</i>
CPDA1	: <i>Citrate Phosphate Dextrose Adenin 1</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DTS	: <i>Dense Tubular System</i>
ECs	: <i>Endothelial Cells</i>
ECLIA	: <i>Electro-Chemiluminescence Immunoassay</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EGF	: <i>Endothelial Growth Factor</i>
FFP	: <i>Fresh Frozen Plasma</i>
FLEV-TEG	: <i>Functional Fibrinogen Thromboelastography</i>
GDP	: <i>Guanosine Diphosphate</i>
GMP	: <i>Guanidine Monophosphate</i>
GP	: <i>G-Protein</i>
GPCRs	: <i>G-Protein-Coupled Receptors</i>
GT	: <i>Glanzmann Thrombasthenia</i>
GTP	: <i>Guanosine Triphosphate</i>
HBsAg	: <i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>

HIT	: <i>Heparin Induced Thrombocytopenia</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HMWK	: <i>High-Molecular-Weight Kininogen</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IP3	: <i>Inositol Triphosphate</i>
ITP	: <i>Immune Thrombocytopenia</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
MA	: <i>Maximal Amplitudo</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
NSAID	: <i>Non-Steroidal Anti Inflammation</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PAR	: <i>Protease-Activated Receptor</i>
PDCI	: <i>Platelet-Derived Collagenase Inhibitor</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PECAM-1	: <i>Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1</i>
PF	: <i>Platelet Factor</i>
PF-4	: <i>Platelet Factor 4</i>
PGI <sub>2</sub>	: <i>Prostaglandin I<sub>2</sub></i>
PLT	: <i>Platelet</i>
PMP	: <i>Platelet Derived Microparticle</i>
PPP	: <i>Platelet Poor Plasma</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
PRP	: <i>Platelet-Rich Plasma</i>
PT	: <i>Protrombin Time</i>
QC	: <i>Quality Control</i>
RANTES	: <i>Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted</i>
STR	: <i>Seven-Transmembrane Repeat Receptor</i>
TAT	: <i>Turn Around Time</i>
TEG	: <i>Tromboelastografi</i>
TEGPM	: <i>Tromboelastografi Platelet Mapping</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>

TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
tPA	: <i>tissue Plasminogen Activator</i>
TTP	: <i>Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>
TXA <sub>2</sub>	: <i>Thromboxane A<sub>2</sub></i>
UTDRS	: <i>Unit Transfusi Darah Rumah Sakit</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>
VSMCs	: <i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>
VWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
WB	: <i>Whole Blood</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WNV	: <i>West Nile Virus</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Produk *Thrombocyte Concentrate* (TC) merupakan komponen yang diperoleh dari *whole blood* (WB) yang berisikan konsentrat trombosit dengan cara sentrifugasi (Vaught, 2019). Salah satu metode pengolahan produk TC yang umum dilakukan yaitu metode *Platelet Rich Plasma* (PRP) (Fisk *et al.*, 2017). Transfusi produk TC dapat diberikan sebagai terapi maupun profilaksis perdarahan karena trombositopenia atau defek pada fungsi trombosit (*Australian Red Cross Blood Service*, 2013). Palang Merah Amerika melaporkan hampir 5000 unit produk trombosit ditransfusikan setiap harinya di Amerika Serikat dan diperkirakan permintaan produk trombosit semakin meningkat tiap tahunnya (*American Red Cross*, 2022). Beberapa faktor yang mungkin berkontribusi terhadap meningkatnya permintaan produk trombosit adalah percepatan pertumbuhan penduduk, peningkatan insidens keganasan hematologi, dan adanya perkembangan tatalaksana keganasan hematologi. Dua pertiga permintaan trombosit diperkirakan digunakan untuk tatalaksana pasien dengan keganasan hematologi (Yuan *and* Otrrock, 2021).

*Quality control* produk TC merupakan hal yang penting dilakukan agar produk TC tersebut layak ditransfusikan kepada pasien. Beberapa parameter *quality control* yang diperiksa pada produk TC menurut

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 tahun 2015 tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah yaitu tes anti-HIV 1 dan 2, anti HCV, HBSAg, sifilis, volume, jumlah trombosit per unit final, jumlah leukosit per unit final, pH, kontaminasi bakteri, dan fenomena swirl. Masa simpan produk TC adalah 5 hari pada suhu 20<sup>0</sup>C hingga 24<sup>0</sup>C dibawah agitasi yang konstan (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 Tahun 2015).

Produk TC selama penyimpanan dapat mengalami perubahan biokimia, struktural, dan fungsional trombosit. Hal ini disebut dengan defek penyimpanan trombosit atau lesi penyimpanan trombosit (Fisk *et al.*, 2017). Trombosit berperan penting terutama dalam proses hemostasis. Tromboelastografi (TEG) merupakan salah satu metode penilaian proses hemostasis secara global. Trombosit dalam tes ini memegang peran fungsionalnya dalam hemostasis dan tes ini menginvestigasi proses pembentukan bekuan (Paniccia *et al.*, 2015). Berbagai parameter yang dapat diukur dari TEG yang berkaitan dengan jumlah dan fungsi trombosit adalah waktu yang diperlukan untuk mencapai kekuatan bekuan 20 mm (waktu K), sudut antara garis tengah dan garis tangensial terbentuknya bekuan (sudut- $\alpha$ ), dan kekuatan bekuan maksimal (nilai MA), dan kekuatan bekuan absolut (nilai G) (Galvez and Cortes, 2012; Haemoscope Corporation, 2008; Schmidt *et al.*, 2019; Selby, 2020).

Penelitian terkait fungsi hemostasis pada produk TC yang dapat diukur dari TEG dan hubungannya dengan lama penyimpanan sepengetahuan penulis masih sedikit dengan hasil yang belum konsisten,

terutama di Indonesia. Penelitian oleh Bontekoe *et al* menyimpulkan bahwa waktu K dan amplitudo maksimal dipengaruhi oleh konsentrasi trombosit pada produk TC. Selain itu, produk TC simpan disimpulkan memiliki efek prokoagulan, hal ini disebabkan oleh peningkatan sudut- $\alpha$  pada produk TC simpan (Bontekoe *et al.*, 2019). Penelitian oleh Arbaeen *et al* sebaliknya melaporkan bahwa tidak ada perubahan amplitudo maksimal yang signifikan pada produk TC simpan, dan menyimpulkan bahwa TEG masih kurang sensitif dalam mendeteksi perubahan kualitas produk TC simpan (Arbaeen *et al.*, 2016). Penelitian yang menganalisis hubungan nilai G dan jumlah trombosit serta lama penyimpanan pada produk TC belum dilaporkan. Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian analisis hubungan lama penyimpanan produk TC terhadap fungsi hemostasis menggunakan TEG.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana hubungan lama penyimpanan produk TC terhadap fungsi hemostasis menggunakan TEG?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah menganalisis hubungan lama penyimpanan produk TC terhadap fungsi hemostasis menggunakan TEG

### **1.3.2 Tujuan khusus**

Tujuan khusus penelitian ini yaitu:

1. Menilai waktu K dalam produk TC pada penyimpanan hari ke-1,3, dan 5.
2. Menilai sudut- $\alpha$  dalam produk TC pada penyimpanan hari ke-1,3, dan 5.
3. Menilai amplitudo maksimal (MA) dalam produk TC pada penyimpanan hari ke-1,3, dan 5.
4. Menilai kekuatan bekuan absolut (G) dalam produk TC pada penyimpanan hari ke-1,3, dan 5.
5. Menganalisis perbedaan nilai waktu K, sudut- $\alpha$ , MA, dan G dalam produk TC pada penyimpanan hari ke-1, 3, dan 5.
6. Menganalisis korelasi jumlah trombosit pada produk TC simpan hari ke-1 dengan nilai MA dan G pada produk TC simpan hari ke-1
7. Menganalisis korelasi jumlah trombosit pada produk TC simpan hari ke-3 dengan nilai MA dan G pada produk TC simpan hari ke-3
8. Menganalisis korelasi jumlah trombosit pada produk TC simpan hari ke-5 dengan nilai MA dan G pada produk TC simpan hari ke-5

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Waktu K, nilai MA, dan nilai G akan menurun seiring dengan lama penyimpanan produk TC
2. Sudut- $\alpha$  akan meningkat seiring dengan lama penyimpanan produk TC
3. Terdapat korelasi positif antara nilai MA dengan jumlah trombosit pada produk TC pada masing-masing lama penyimpanan (hari-1, hari-3, dan hari-5)
4. Terdapat korelasi positif antara nilai G dengan jumlah trombosit pada produk TC pada masing-masing lama penyimpanan (hari-1, hari-3, dan hari-5)

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan tentang peran TEG dalam menilai kualitas produk TC.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai fungsi hemostasis produk TC yang disimpan sampai hari-5

## BAB II

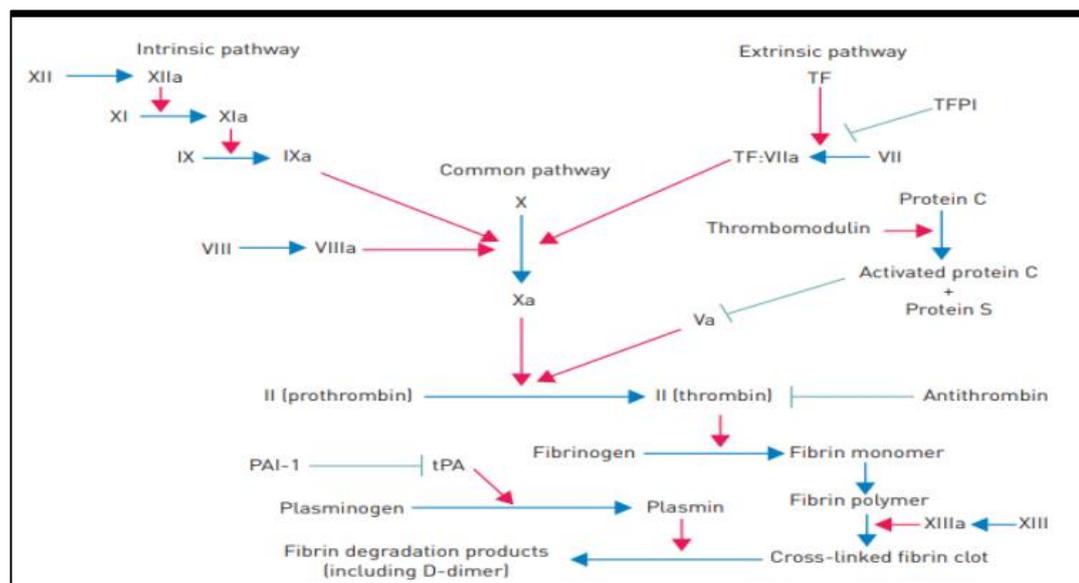
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hemostasis

Hemostasis merupakan respon tubuh terhadap kerusakan vaskular untuk menghentikan perdarahan dari sisi perlukaan. Ketika kerusakan vaskularnya teratasi, tubuh merespon dengan upaya untuk menghancurkan bekuan untuk mencegah pembentukan bekuan yang berlebihan. Sistem hemostasis merepresentasikan keseimbangan antara trombosis dan fibrinolisis. Komponen utama dalam hemostasis adalah trombosit, faktor koagulasi, inhibitor koagulasi, fibrinolisis, dan pembuluh darah (Hoffbrand and Moss, 2016).

Hemostasis terdiri dari tiga sesi, yaitu hemostasis primer, sekunder, dan tersier. Hemostasis primer dimulai dari vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan sumbat trombosit di lokasi perlukaan. Hemostasis sekunder ditandai dengan aktivasi kaskade koagulasi yang didominasi oleh faktor protein, dan deposit serta stabilisasi fibrin (Gambar 1) (Crooks and Hart, 2015). Hemostasis tersier ditandai dengan fibrinolisis dan sistem antikoagulan yang akan mengontrol respon trombosis dan melarutkan bekuan ketika bekuan sudah tidak diperlukan lagi. Aktivasi protrombin menjadi trombin melalui kaskade koagulasi membantu mengaktivasi trombosit dan membentuk matriks fibrin yang menguatkan sumbat trombosit. Kaskade koagulasi diawali dengan adanya perlukaan vaskular

dan pelepasan protein yang disebut *tissue factor* (TF) ke matriks ekstraselular, yang nantinya akan mengaktivasi *pembentukan cross-linked fibrin*. *Cross-linked fibrin* merupakan langkah yang penting dalam kaskade koagulasi karena memberikan dasar yang kuat dan lebih permanen pada bekuan matur. Beberapa komponen yang terlibat dalam antikoagulasi yaitu *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), protein C, protein S, antitrombin (ATIII), sedangkan plasmin berperan utama dalam fibrinolisis. Plasmin diaktivasi oleh *tissue plasminogen activator* (tPA) yang disintesis dan dilepaskan oleh sel endotel (Campbell, 2020; Hoffbrand and Moss, 2016).



Gambar 1. Kaskade koagulasi (Crooks and Hart, 2015)

## 2.2 Trombosit

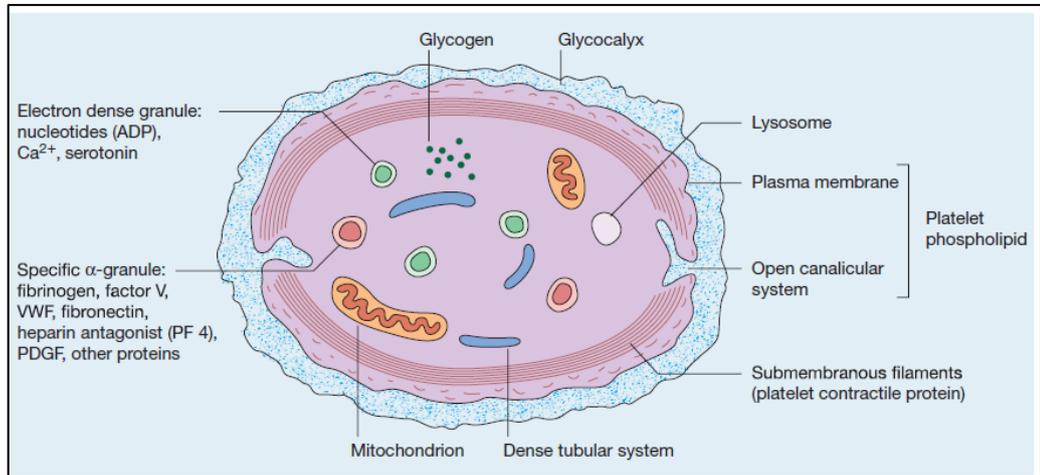
Trombosit merupakan sel darah anuklear berdiameter 2-4  $\mu\text{m}$  yang memiliki berbagai fungsi dan masa hidup yang pendek, yaitu bersirkulasi dalam darah sekitar 7 sampai 10 hari pada manusia. Jumlah trombosit normal yaitu  $150-400 \times 10^3$  per mikroliter darah. Dua pertiga trombosit

bersirkulasi dalam pembuluh darah dan sepertiga sisanya disimpan dalam lien. Proses produksi trombosit atau yang disebut dengan trombopoiesis terjadi terutama di sumsum tulang, yang didahului dengan proses diferensiasi sel punca hematopoietik menjadi megakariosit poliploid berdiameter 50-100  $\mu\text{m}$ . Megakariosit poliploid memiliki banyak tonjolan sitoplasma yang disebut dengan proplatelet. Proplatelet lebih lanjut melepaskan trombosit. Setiap megakariosit dapat memproduksi 5000 hingga 10000 trombosit. Seorang dewasa sehat rata-rata dapat memproduksi  $10^{11}$  trombosit per harinya. Trombopoietin yang diproduksi di hepar menstimulasi reseptor trombopoietin di megakariosit untuk menginduksi pembentukan proplatelet. Peningkatan kadar sitokin interleukin-6 (IL-6) pada kondisi inflamasi akan meningkatkan kadar trombopoietin, yang nantinya akan meningkatkan proses pembentukan proplatelet. Trombosit tua dihancurkan oleh proses fagositosis di lien dan hepar (Ghoshal and Bhattacharyya, 2014; Meijden and Heemskerk, 2019).

### **2.2.1. Struktur Trombosit**

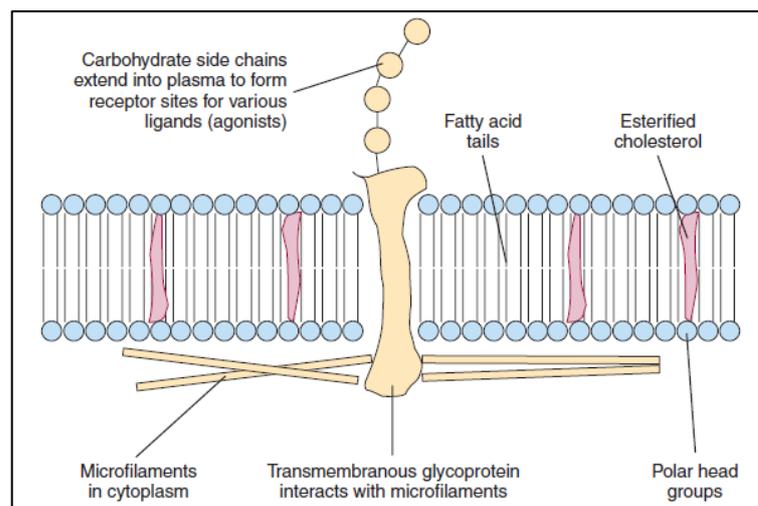
Struktur trombosit dapat dilihat pada Gambar 2. Membran plasma trombosit tersusun atas lipid bilayer dan protein. Lipid utama yang membentuk struktur dasar membran plasma trombosit adalah fosfolipid, sedangkan lainnya adalah kolesterol yang terdistribusi asimetris sepanjang fosfolipid. Membran plasma trombosit merupakan area diekspresikannya berbagai reseptor permukaan yang berperan dalam pertukaran dan sinyal

intraselular (Fritsma, 2015; Ghoshal and Bhattacharyya, 2014; Hoffbrand and Moss, 2016).



Gambar 2. Struktur trombosit. ADP: Adenosine Diphosphate, PDGF: Platelet-Derived Growth Factor, PF: Platelet Factor, VWF: Von Willebrand Factor (Hoffbrand and Moss, 2016)

Glikoprotein merupakan salah satu dari reseptor permukaan membran trombosit. Glikoprotein memiliki reseptor glikosilasi pada permukaan plasma yang akan merespon terhadap stimulus selular dan humoral, yang disebut ligand atau agonis (Gambar 3) (Fritsma, 2016) .



Gambar 3. Glikoprotein pada membran trombosit (Fritsma, 2016)

Glikoprotein terletak diantara membran trombosit. dan menstransmisikan stimulus tersebut sepanjang membran ke organel internal. Glikoprotein pada membran trombosit berperan dalam adhesi dan agregasi trombosit melalui ikatannya dengan ligand spesifik (Tabel 1) (Fritsma, 2015; Hoffbrand and Moss, 2016).

Tabel 1. Glikoprotein sebagai reseptor membran trombosit (Fritsma, 2015)

<b>Nomenklatur Elektroforesis</b>	<b>Nomenklatur sekarang</b>	<b>Ligand</b>	<b>Cluster Designation</b>
GP Ia-IIa	Integrin: $\alpha_2\beta_1$ Integrin: $\alpha_v\beta_1$	Kolagen Vitronectin	CD29, CD49b
	Integrin: $\alpha_5\beta_1$ Integrin: $\alpha_6\beta_1$	Laminin Fibronectin	CD29, CD49e CD29, CD49f
GP VI	CAM dari famili gen imunoglobulin	Kolagen	
GP Ib-IX-V	CAM dari <i>leucine-rich repeat family</i>	VWF, trombin, FXI, FXII, p-selectin, HK, Mac-1, TSP-1	CD42a, CD42b, CD42c, CD42d
GP IIb-IIIa	Integrin: $\alpha_{IIb}\beta_3$	Fibrinogen, VWF	CD41, CD61

Keterangan: CAM, *Cell Adhesion Molecule*; GP, Glikoprotein; VWF, *Von Willebrand Factor*

Reseptor permukaan membran trombosit lainnya adalah reseptor *seven-transmembrane repeat* (STR) trombosit yang berikatan dengan protein G, atau dikenal dengan *G-protein-coupled receptors* (GPCRs). Reseptor STR trombosit memediasi sinyal intraselular. Tabel 2 menunjukkan interaksi reseptor STR trombosit dengan ligand yang berikatan dengan protein G

Tabel 2. Interaksi reseptor STR trombosit dengan ligand yang berikatan dengan protein G (Fritsma, 2015)

Reseptor	Ligand	Protein G
PAR1	Trombin	Berikatan dengan protein G <sub>1</sub> yang akan menurunkan cAMP; berikatan dengan protein G <sub>q</sub> dan G <sub>12</sub> yang meningkatkan IP <sub>3</sub> dan DAG
PAR4	Trombin	Berikatan dengan protein G <sub>q</sub> dan G <sub>12</sub> yang meningkatkan IP <sub>3</sub> dan DAG
P2Y <sub>1</sub>	ADP	Berikatan dengan protein G <sub>q</sub> yang meningkatkan IP <sub>3</sub> dan DAG
P2Y <sub>12</sub>	ADP	Berikatan dengan protein G <sub>1</sub> yang akan menurunkan cAMP
TP $\alpha$ dan TP $\beta$	TXA <sub>2</sub>	Berikatan dengan protein G <sub>q</sub> yang meningkatkan IP <sub>3</sub> dan DAG
A <sub>2</sub> -adrenergik	Epinefrin	Berikatan dengan protein G <sub>1</sub> yang akan menurunkan cAMP; memiliki efek potensiasi dengan ADP, trombin, dan TXA <sub>2</sub>
IP	PGI <sub>2</sub>	Berikatan dengan protein G <sub>s</sub> yang akan meningkatkan cAMP untuk menghambat aktivasi trombosit

Keterangan tabel 2: ADP, *Adenosine Diphosphate*; cAMP, *cyclic Adenosine Monophosphate*; DAG, *Diacylglycerol*; IP<sub>3</sub>, *Inositol Triphosphate*; PAR, *Protease-Activated Receptor*; PGI<sub>2</sub>, *Prostaglandin I2 (prostacyclin)*; STR, *Seven-Transmembrane Repeat Receptor*; TXA<sub>2</sub>, *Thromboxane A2*, TP $\alpha$  dan TP $\beta$ , *Reseptor Thromboxane*; IP, *PGI<sub>2</sub> Receptor*

Membran plasma trombosit berinvaginasi ke sisi dalam trombosit untuk membentuk sistem membran terbuka (kanalikular). Sistem membran kanalikular berfungsi sebagai tempat masuknya elemen eksternal ke dalam trombosit dan sebagai tempat untuk melepaskan konten granula ke luar trombosit. *Dense tubular system (DTS)* merupakan suatu jaringan kanal tertutup dari residu retikulum endoplasma. *Dense tubular system* menyerap kalsium dan mengandung enzim-enzim yang membantu aktivasi trombosit, seperti fosfolipase A<sub>2</sub>, cyclooxygenase, dan thromboxane synthetase. Enzim-enzim tersebut membantu jalur sintesis eicosanoid yang akan memproduksi thromboxane A<sub>2</sub>. Sitoskeleton trombosit bertujuan untuk mempertahankan bentuk diskoid dari trombosit. Tiga komponen utama pembentuk sitoskeleton trombosit adalah skeleton membran berbasis

spektrin, sitoskeleton aktin, dan gulungan mikrotubulus marginal (Fritsma, 2015; Ghoshal and Bhattacharyya, 2014).

Trombosit mengandung tiga tipe granula penyimpan, yaitu: *dense granule*, granula  $\alpha$ , dan lisosom. Setiap trombosit memiliki 50 sampai 80 granula  $\alpha$ . Berbagai protein granula  $\alpha$  dirangkum pada Tabel 3. Ketika trombosit teraktivasi, membran granula  $\alpha$  berfusi di sistem membran kanalikular. Kandungan granula  $\alpha$  berpartisipasi dalam adhesi dan agregasi trombosit dan membantu proses koagulasi plasma (Hoffbrand and Moss, 2016; Fritsma, 2016).

Tabel 3. Protein granula  $\alpha$  (Fritsma, 2016)

	Protein Koagulasi	Protein Nonkoagulasi
<b>Protein yang ada pada Granula <math>\alpha</math> dan Sitoplasma Trombosit</b>		
Diendositosis	Fibronectin	Albumin
	Fibrinogen	Imunoglobulin
Disintesis megakariosit	Faktor V	-
	Trombospondin	
	VWF	
<b>Protein yang ada pada Granula <math>\alpha</math>, namun tidak ada pada sitoplasma</b>		
Disintesis megakariosit	B-thromboglobulin	EGF
	HMWK	Multimerin
	PAI-1	PDC1
	Plasminogen	PDGF
	PF4	TGF- $\beta$
	Protein C inhibitor	VEGF/VPF
<b>Protein yang berikatan dengan membran trombosit</b>		
Hanya pada membran granula $\alpha$	P-selectin	GMP33
		Osteonectin
Pada granula $\alpha$ dan membran plasma	GP IIb/IIIa	cap1
	GP IV	CD9
	GP Ib/IX/V	PECAM-1

Keterangan: EGF, Endothelial growth factor; GMP, guanidine monophosphate; GP, glycoprotein; HMWK, high-molecular-weight kininogen; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PDCI, platelet-derived collagenase inhibitor; PDGF, platelet-derived growth factor; PECAM-1 platelet-endothelial cell adhesion molecule-1; PF4, platelet factor 4; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; VEGF/VPF, vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor; VWF, von Willebrand factor; cap 1, adenylyl cyclase-associated protein.

Setiap trombosit memiliki 2 hingga 7 *dense granule*. *Dense granule* berwarna hitam opak pada pemeriksaan mikroskopis elektron transmisi pewarnaan osmium. Beberapa molekul kecil diendositososis dan disimpan dalam *dense granule* (Tabel 4). *Dense granule* bermigrasi ke membran plasma dan melepaskan kandungannya langsung ke plasma selama aktivasi trombosit.

Tabel 4. Kandungan *dense granule* (Fritsma, 2016)

<b>Molekul kecil</b>	<b>Keterangan</b>
ADP	Nonmetabolik, mendukung agregasi trombosit dengan berikatan pada reseptor ADP P2Y <sub>1</sub> , P2Y <sub>12</sub>
ATP	Fungsi belum diketahui, namun pelepasan ATP terdeteksi selama aktivasi trombosit
Serotonin	Vasokonstriktor yang berikatan dengan sel endotel dan membran trombosit
Ca <sup>2+</sup> dan Mg <sup>2+</sup>	Kation divalen yang mendukung aktivasi trombosit dan koagulasi

Keterangan: ADP, Adenosine Diphosphate; ATP, Adenosine Triphosphate; P2Y<sub>1</sub> dan P2Y<sub>12</sub>, member dari famili reseptor purinik

Trombosit juga memiliki sedikit lisosom. Lisosom merupakan granul dengan diameter 300 nm yang terwarnai positif dengan arylsulfatase,  $\beta$ -glucuronidase, acid phosphatase, dan katalase. Lisosom mencerna komponen matriks dinding pembuluh darah selama agregasi dan mungkin juga mencerna debris (Fritsma, 2016; Ghoshal and Bhattacharyya, 2014).

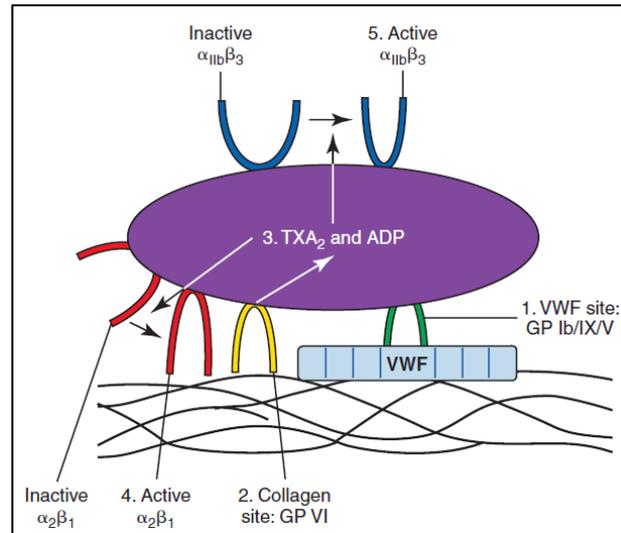
### **2.2.2. Fungsi Trombosit**

Trombosit berperan terutama dalam mempertahankan hemostasis normal dengan mencegah perdarahan dengan membentuk sumbat trombosit selama terjadi perlukaan vaskular. Ketika endotel vaskular intak, endotel vaskular mencegah aktivasi trombosit melalui beberapa

mekanisme, yaitu *ectonucleotidase* yang mendegradasi ATP dan ADP, trombomodulin yang menginaktivasi trombin, dan melepaskan prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) serta *nitric oxide*. Prostaglandin I<sub>2</sub> dan *nitric oxide* mensupresi aktivasi trombosit, termasuk adhesi, pembentukan pseudopod, sekresi, agregasi, dan aktivitas prokoagulan. Mekanisme supresi ini terganggu apabila terjadi perlukaan vaskular atau inflamasi vaskular oleh pelepasan sitokin dan VWF (Meijden and Heemskerk, 2019).

Tiga fungsi trombosit utama yaitu adhesi, agregasi, dan sekresi secara simultan. Perlukaan terhadap dinding pembuluh darah menyebabkan terganggunya kolagen matriks ekstraselular. Sel endotel yang rusak juga melepaskan VWF dari organel sitoplasmanya. VWF akan menempel pada sisi yang terluka dan akan berikatan dengan bagian GP1b<sub>α</sub> dari reseptor GP 1b/IX/V membran trombosit. Ikatan VWF-GP 1b<sub>α</sub> bersifat sementara karena trombosit masih bisa terlepas sepanjang permukaan endotel (Fritsma, 2016; Holinstat, 2017; Meijden and Heemskerk, 2019).

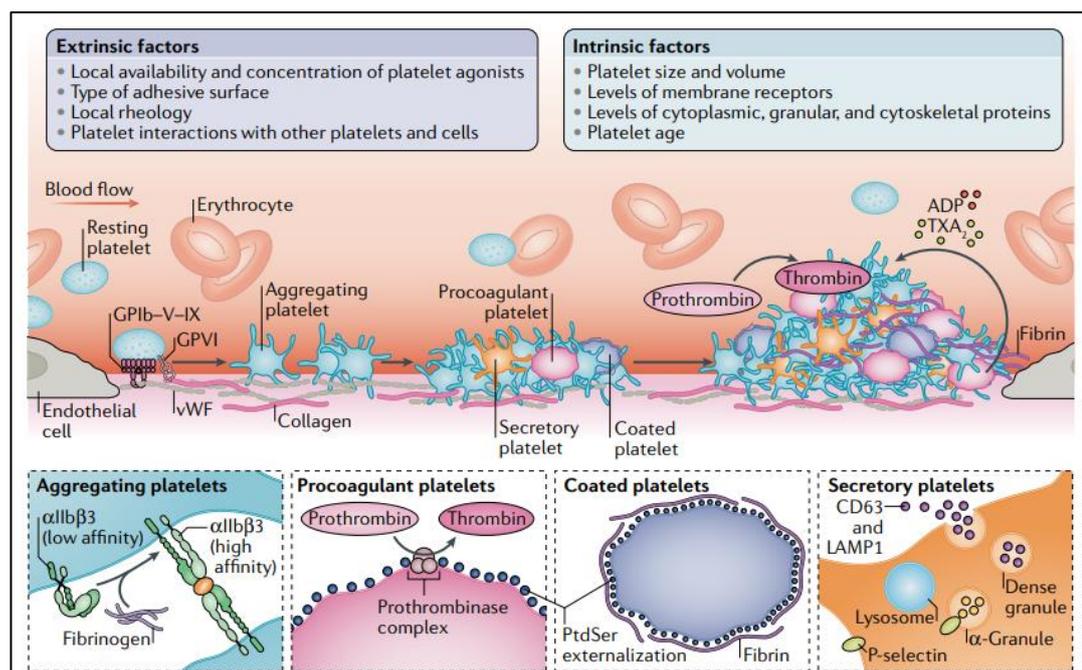
Kolagen berikatan dengan reseptor trombosit GP VI, ikatan ini memicu jalur aktivasi trombosit dengan melepaskan TXA<sub>2</sub> dan ADP (Gambar 4). Agonis ini akan berikatan dengan reseptornya, yaitu TP<sub>α</sub> dan TP<sub>β</sub> untuk TXA<sub>2</sub>, dan P2Y<sub>1</sub> dan P2Y<sub>12</sub> untuk ADP, yang akan meningkatkan afinitas integrin α<sub>2</sub>β<sub>1</sub> terhadap kolagen. Efek kombinasi dari GP 1b/IX/V, GP VI, dan α<sub>2</sub>β<sub>1</sub> menyebabkan trombosit menjadi terfiksasi kuat pada permukaan sel endotel yang rusak dan kehilangan bentuk diskoidnya. (Fritsma, 2016; Holinstat, 2017; Meijden and Heemskerk, 2019; Melchinger *et al.*, 2019)



Gambar 4. Aktivasi trombosit inisial yang mencetuskan adhesi trombosit (Fritsma, 2016)

Populasi trombosit yang berbeda dapat dibedakan berdasarkan marker spesifiknya. Adanya heterogenitas pada komposisi trombus disebabkan oleh faktor ekstrinsik seperti dinamika aliran darah, lingkungan vaskular, dan ketersediaan agonis trombosit, serta faktor intrinsik spesifik trombosit. Respon trombosit yang heterogen berupa trombosit agregasi, trombosit prokoagulan, COAT trombosit, dan trombosit sekretorik (Gambar 5). Trombosit agregasi ditandai dengan teraktivasinya integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  melalui aktivator trombosit TXA<sub>2</sub> dan ADP. Integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  yang teraktivasi akan berikatan dengan fibrinogen dan VWF sehingga terjadi agregasi antar trombosit. Trombosit menjadi kehilangan bentuk dan melebarkan pseudopodnya. Trombosit prokoagulan memiliki *phosphatidylserine* pada membran trombosit yang terekspos karena trombosit mengalami pembengkakan membran, sehingga dapat meningkatkan kapasitasnya dalam mengaktivasi protrombin menjadi trombin. COAT trombosit juga memiliki *phosphatidylserine* yang terekspos dan lapisan fibrin pada

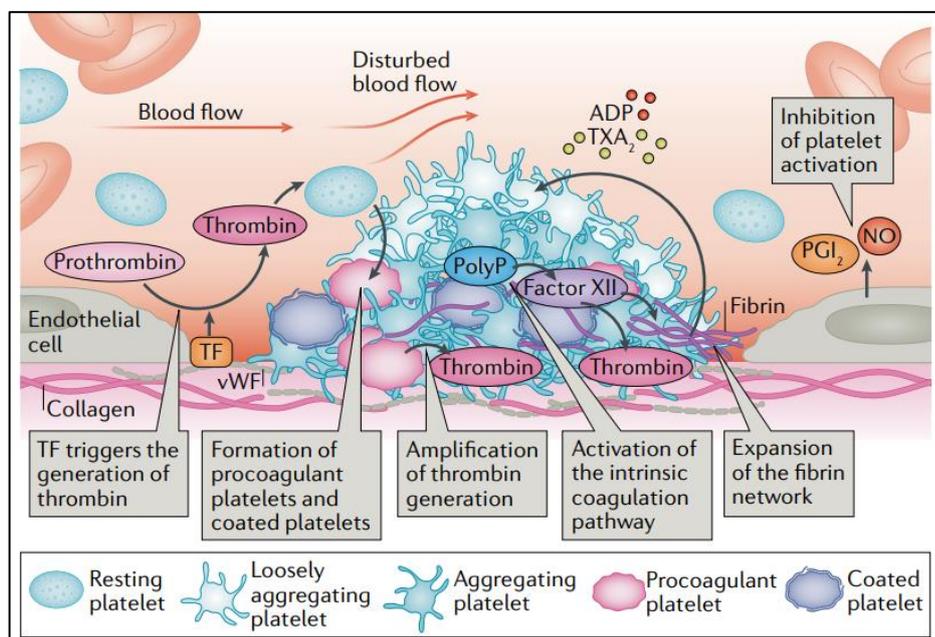
permukaannya. Trombosit sekretorik mengekspresikan P-selectin, Glycoprotein CD63, dan LAMP1 pada membrannya. Aktivasi trombosit melalui pengikatan ligand ke integrin, STR, dan *immunoglobulin gene product* GP VI akan mentrigger kontraksi sitoskeleton aktin. Hal ini menyebabkan mikrotubulus marginal bergerak ke dalam dan mengkompresi granula, sehingga kandungan granula  $\alpha$ , lisosom, dan *dense granule* tersekresi. Kandungan *dense granule* adalah vasokonstriktor dan agonis trombosit yang akan mengamplifikasi terbentuknya sumbat trombosit, sedangkan kebanyakan kandungan granula  $\alpha$  merupakan protein koagulasi (Fritsma, 2016; Meijden and Heemskerk, 2019).



Gambar 5. Faktor lingkungan dan trombosit yang mempengaruhi heterogenitas trombosit dalam pembentukan trombus (Meijden and Heemskerk, 2019)

Sel endotel yang mengalami perlukaan juga melepaskan *tissue factor*. *Tissue factor* memicu produksi trombin yang bereaksi dengan reseptor STR trombosit PAR1 dan PAR4. Trombin akan menstimulasi

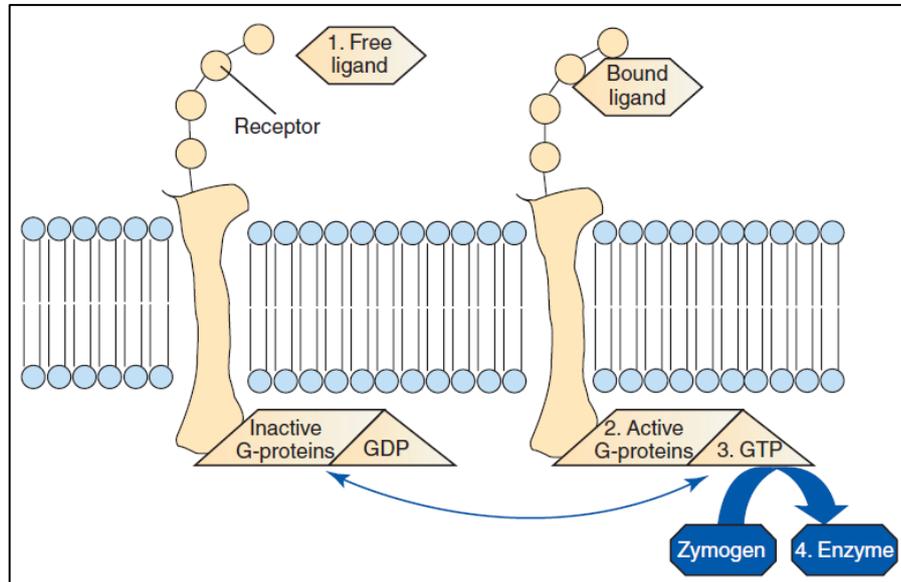
pembentukan trombosit prokoagulan dan COAT trombosit, yang nantinya menyebabkan amplifikasi trombin pada trombosit prokoagulan. Jaringan fibrin pada tahap lanjut meluas keluar dari trombus dan aktivasi jalur koagulasi intrinsik melalui faktor XII melalui *platelet-released polyphosphates* akan semakin meningkatkan trombin dan fibrin. Hal ini menandakan adanya interaksi positif antara trombosit dan jalur koagulasi (Gambar 6) (Fritsma, 2016; Meijden and Heemskerk, 2019).



Gambar 6. Interaksi positif antara trombosit dan jalur koagulasi (Meijden and Heemskerk, 2019)

Aktivasi trombosit diatur secara internal melalui protein G, jalur sintesis eicosanoid, dan jalur *inositol triphosphate-diacylglycerol* (IP3-DAG). Adanya ligand yang berikatan pada reseptor nya menyebabkan protein G teraktivasi yang mengubah *guanosine diphosphate* (GDP) menjadi *guanosine triphosphate* (GTP). GTP memberikan energi radikal fosfat yang tinggi terhadap zymogen, sehingga zymogen teraktivasi dan

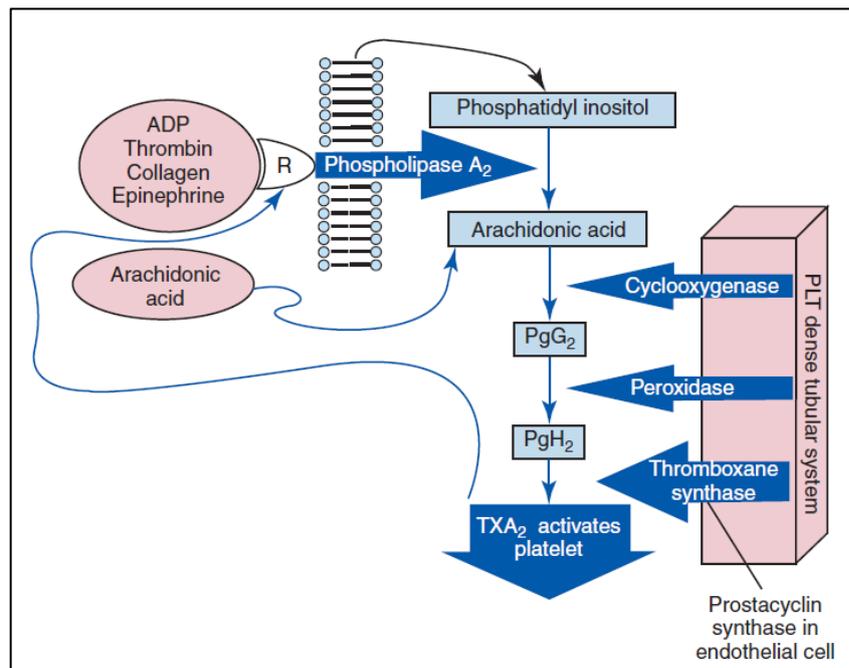
protein G kembali ke stadium istirahat dengan berikatan dengan GDP (Gambar 7) (Fritsma, 2016).



Gambar 7. Mekanisme protein G (Fritsma, 2016)

Jalur sintesis eicosanoid, atau yang disebut juga dengan jalur prostaglandin, cyclooxygenase, atau *thromboxane* merupakan salah satu jalur aktivasi trombosit yang ditrigger oleh protein G. Ikatan ligand dan reseptor membran dan aktivasi protein G akan mentrigger fosfolipase A<sub>2</sub>. Fosfolipase A<sub>2</sub> merupakan enzim membran yang memotong ikatan ester yang menghubungkan 2 karbon *triglyceride backbone* dan asam arachidonat. Pemotongan tersebut menyebabkan terlepasnya asam arachidonat ke sitoplasma yang merupakan substrat untuk cyclooxygenase. Cyclooxygenase mengkonversi asam arachidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> dan prostaglandin H<sub>2</sub>, dan kemudian *thromboxane synthetase* bereaksi pada prostaglandin H<sub>2</sub> untuk memproduksi TXA<sub>2</sub>. TXA<sub>2</sub> berikatan dengan reseptor membran TP<sub>α</sub> atau

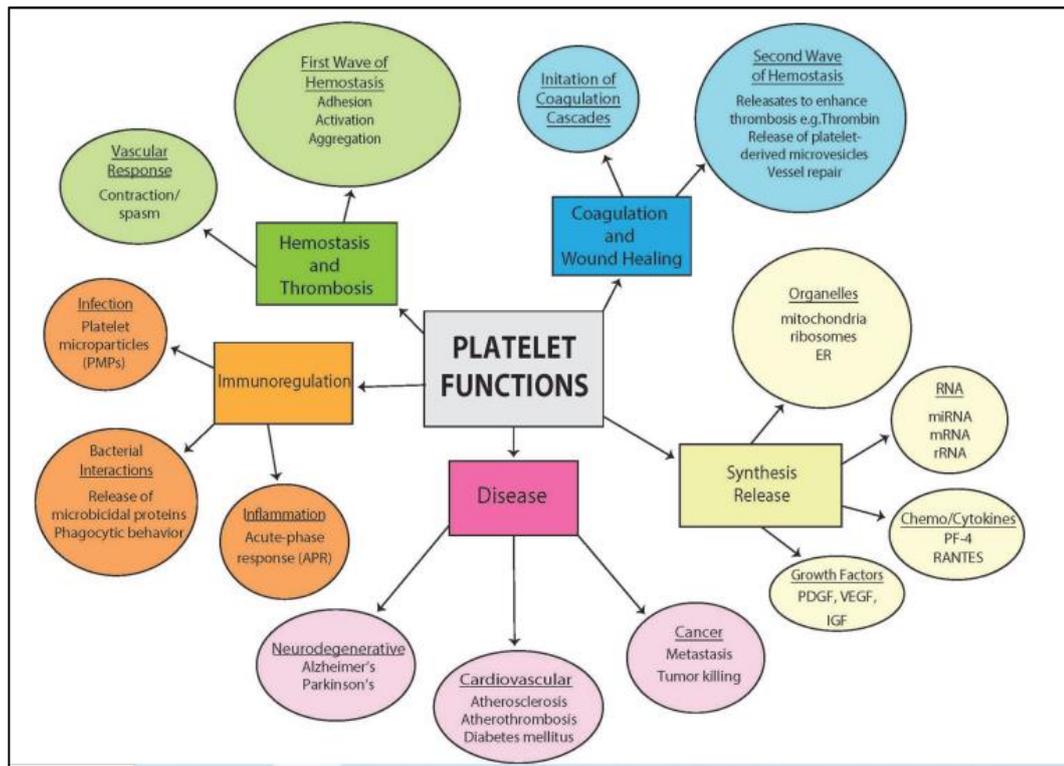
$TP_{\beta}$ , deselerasi aktivitas *adenylate cyclase* dan menurunkan kadar cAMP yang nantinya akan memobilisasi ion kalsium dari DTS. Peningkatan kadar kalsium sitoplasma ini menyebabkan kontraksi sitoskeleton aktin dan aktivasi trombosit (Gambar 8) (Fritsma, 2016).



Gambar 8. Jalur sintesis eicosanoid (Fritsma, 2016)

Jalur  $IP_3$ -DAG merupakan jalur aktivasi trombosit dependen protein G. Aktivasi protein G mentrigger enzim fosfolipase C. Fosfolipase C memotong *phosphatidylinositol 4,5-biphosphate* membran untuk membentuk  $IP_3$  dan DAG. Keduanya merupakan *second messenger* untuk aktivasi intraselular.  $IP_3$  menyebabkan pelepasan ion kalsium dari DTS yang nantinya mentrigger kontraksi sitoskeleton aktin dan aktivasi fosfolipase A<sub>2</sub>. DAG mentrigger aktivasi fosfokinase C, yang juga menyebabkan kontraksi sitoskeleton aktin (Fritsma, 2016). Trombosit juga berperan dalam beberapa proses lainnya diluar hemostasis dan koagulasi, yaitu:

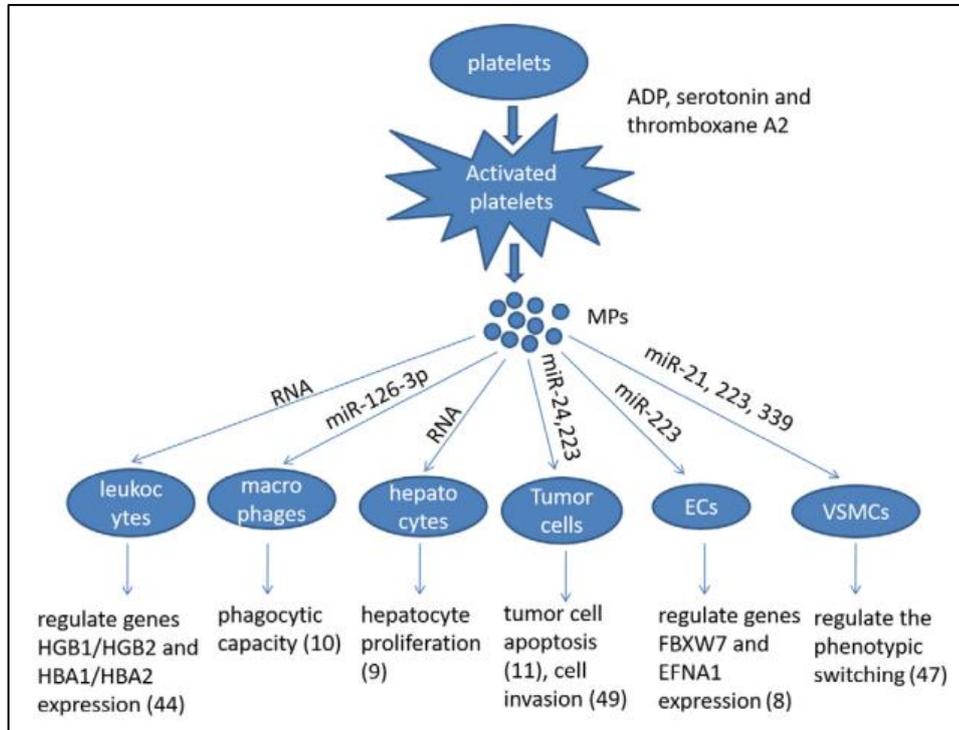
imunoregulasi, infeksi, inflamasi, dan dalam patogenesis beberapa penyakit seperti penyakit neurodegeneratif, penyakit kardiovaskular, dan kanker (Gambar 9) (Melchinger *et al.*, 2019).



Gambar 9. Fungsi trombosit (Melchinger *et al.*, 2019)

Trombosit yang teraktivasi dapat melepaskan *platelet derived microparticle* (PMP) yang banyak mengandung mRNA dan miRNA. mRNA atau miRNA dapat memodulasi ekspresi gen dan mengatur fungsi sel resipien, seperti makrofag, sel endotel, leukosit, sel otot polos vaskular, hepatosit, dan sel tumor (Gambar 10). *Platelet derived microparticle* merupakan fragmen trombosit yang dilepaskan dari membran plasma trombosit yang teraktivasi atau yang mengalami apoptosis. *Platelet derived microparticle* berukuran 0,1-1  $\mu\text{m}$ , dapat dibedakan dengan *platelet derived*

*vesicle* yang lainnya yaitu *exosome* yang berukuran  $<0,1 \mu\text{m}$ , dan *apoptotic bodies* yang berukuran  $>1\mu$  (Spakova *et al.*, 2021; Xia *et al.*, 2019).



Gambar 10. Peran *platelet microparticle* (PMP) dalam aktivasi seluler. ECs: *endothelial cells*, VSMCs: *vascular smooth muscle cells* (Xia *et al.*, 2019)

Trombosit dapat melepaskan mediator-mediator proinflamasi, seperti CD154, CD40L, dan thromboxane. Granula  $\alpha$  mengandung molekul sinyal inflamasi. Membran kemokin fractalkine diekspresikan pada sel endotel sebagai respon terhadap sinyal proinflamasi. Fractalkine melalui protein G kemudian menginduksi respon *P-selectin* pada trombosit dan lebih lanjut meningkatkan adhesi trombosit (Melchinger *et al.*, 2019; Nikolic *et al.*, 2016).

*P-selectin* yang terdapat pada granula  $\alpha$  juga mengaktivasi neutrofil. Trombosit mengekspresikan reseptor *fractalkine* (CX3CR1) yang penting dalam adhesi leukosit pada sel endotel. CD40L mengekspresikan sel imun

dalam jumlah besar, termasuk monosit, sel dendritik, limfosit B, sehingga mempengaruhi respon imun. CD40L juga berikatan dengan limfosit T mengaktivasi trombosit dan melepaskan protein *Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted* (RANTES), yang kemudian akan mengamplifikasi respon proinflamasi dengan aktivasi limfosit. Trombosit prokoagulan akan membantu meloloskan sel kanker dari sistem imun menyebabkan pertumbuhan tumor. Trombosit juga membantu migrasi dan invasi sel tumor sehingga terjadi metastasis sel kanker (Melchinger *et al.*, 2019; Nikolic *et al.*, 2016).

### **2.3. Produk TC**

#### **2.3.1. Proses Pembuatan dan Penyimpanan Produk TC**

Produk trombosit diperoleh melalui dua cara, yaitu dikonsentrasikan dan dikumpulkan dari unit WB menjadi produk TC, atau diperoleh secara langsung dari donor melalui instrumen aferesis otomatis. Produk TC juga sering disebut *random donor platelets* atau *pooled platelets*. Produk TC mengandung minimal  $60 \times 10^9$  trombosit per unit, dan satu kantong produk TC pada pasien dengan berat badan 70 kg akan meningkatkan jumlah trombosit  $5000/\mu\text{L}$ . Produk TC bisa *dipooling* dari 4-6 kantong produk TC dengan golongan darah yang sama dengan jumlah trombosit minimal pada *pool* trombosit sebesar  $2 \times 10^{11}$  per unit final. Trombosit aferesis biasa disebut dengan *single-donor platelets*. Prosedur aferesis dapat mengumpulkan trombosit yang cukup. Setiap dosis trombosit aferesis setara dengan *pooling* dari 4-6 kantong tunggal (Peraturan Menteri

Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 Tahun 2015, 2015). Tabel 5 menunjukkan kelebihan dan kekurangan penggunaan TC dibandingkan trombosit aferesis (Blaney and Howard, 2013; Yuan and Otrrock, 2021).

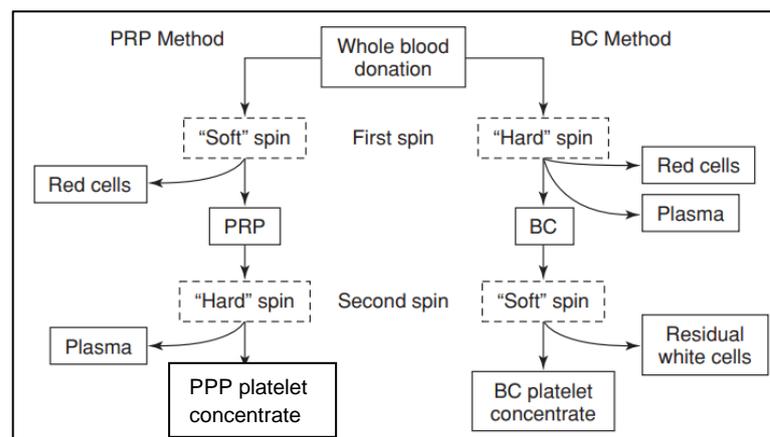
Tabel 5. Kelebihan dan kekurangan penggunaan TC dibandingkan trombosit aferesis (Yuan and Otrrock, 2021)

	TC	Trombosit Aferesis
<b>Kelebihan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lebih murah</li> <li>- <i>Coproduct</i> dari pengumpulan <i>whole blood</i></li> <li>- Pengumpulan <i>whole blood</i> dan TC mudah dikerjakan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paparan donor tunggal per dosis dewasa</li> <li>- Lebih memungkinkan adanya kecocokan donor (berdasarkan HLA dan golongan darah ABOnya)</li> <li>- Kandungan eritrosit dan leukosit yang rendah</li> <li>- Adanya sistem leukoreduksi pada kebanyakan instrumen</li> <li>- Lebih mudah untuk mengerjakan tes bakteri</li> <li>- Dapat diolah dengan teknologi inaktivasi patogen</li> </ul>
<b>Kekurangan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Harus di-<i>pooled</i> untuk mencapai dosis dewasa</li> <li>- Meningkatkan paparan donor</li> <li>- Adanya kesulitan kesesuaian donor</li> <li>- Kandungan eritrosit dan leukosit yang lebih tinggi</li> <li>- Lebih intensif dalam pengerjaan tes bakteri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mahal</li> <li>- Proses pengumpulan memerlukan operator aferesis yang terlatih</li> <li>- Memakan waktu dan kurang nyaman untuk donor</li> </ul>

Keterangan: HLA *Human Leukocyte Antigen*

Produk trombosit dari WB memerlukan dua tahap sentrifugasi. Dua metode yang dapat digunakan untuk memperoleh produk TC dari WB adalah metode *platelet-rich plasma* (PRP) atau metode *buffy coat* (BC) (Gambar 11). Metode PRP lebih banyak digunakan di Amerika Serikat, sedangkan metode BC lebih banyak digunakan di negara-negara di Eropa dan Kanada. Metode PRP dilakukan dengan melakukan *soft spin* pada *whole blood* dengan kecepatan rendah. Proses ini memisahkan PRP dengan eritrosit. PRP kemudian disentrifugasi dengan kecepatan tinggi

atau disebut dengan *hard spin* untuk diperoleh TC dan *platelet poor plasma* (PPP). TC dari metode PRP kemudian didiamkan selama 1 jam sebelum dipindahkan ke agitator. Metode BC dilakukan dengan melakukan *hard spin* terlebih dahulu untuk mendapatkan eritrosit, plasma, dan BC. *Buffy coat* didiamkan selama minimal satu jam, dan BC kemudian disentrifugasi dengan *soft spin* sehingga dihasilkan TC. Metode PRP lebih sederhana, mudah dikerjakan, dan relatif lebih murah, namun jumlah trombosit dan plasma lebih sedikit diperoleh. Metode BC merupakan metode yang lebih baik namun lebih sulit jika dikerjakan (Basu and Kulkarni, 2014; Fisk *et al.*, 2017.; Li *et al.*, 2017).



Gambar 11. Metode pembuatan produk TC dengan PRP dan BC (Fisk *et al.*, 2017)

Produk TC disimpan pada suhu 20°C sampai 24°C dengan agitator konstan dan dapat bertahan sampai 5 hari dari sejak darah diambil. Jika *pooled* trombosit dilakukan dengan sistem terbuka, maka produk *pooled* trombosit bertahan sampai 4 jam dengan tetap disimpan pada suhu 20°C sampai 24°C dengan agitator konstan sampai saat ditransfusikan. Jangka waktu transportasi produk TC maksimal 24 jam pada suhu 20°C sampai

24°C. Produk TC perlu disimpan dengan baik untuk mempertahankan fungsi biologisnya, menurunkan aktivitas metaboliknya, dan menurunkan kemungkinan pertumbuhan bakteri dari komponen tersebut (Blaney and Howard, 2013; Li *et al.*, 2017; Vaught, 2019).

### 2.3.2. Indikasi Pemberian Produk TC

Transfusi produk TC kebanyakan diberikan untuk profilaksis perdarahan pada pasien yang menjalani kemoterapi, transplantasi *hematopoietic stem cell*, atau sebelum menjalani prosedur invasif. Ambang batas trombosit untuk pemberian transfusi trombosit profilaksis ditetapkan oleh berbagai *guideline* (Tabel 6) (Yuan and Otrrock, 2021).

Tabel 6. Ambang batas trombosit untuk pemberian transfusi produk TC profilaksis berdasarkan berbagai *guideline* (Yuan and Otrrock, 2021)

Indikasi / prosedur	Ambang Batas Trombosit untuk Transfusi Produk TC Profilaksis		
	AABB	ASCO	BSH
Operasi mayor	<50.000/ $\mu$ L	<40.000-50.000/ $\mu$ L	<50.000/ $\mu$ L
Operasi sistem saraf pusat atau mata	-	-	<100.000/ $\mu$ L
<i>Central venous catheter placement</i>	<20.000/ $\mu$ L	-	<20.000/ $\mu$ L
Pungsi lumbal	<50.000/ $\mu$ L	-	<40.000/ $\mu$ L
Anestesi epidural atau spinal	-	-	<80.000/ $\mu$ L
Biopsi hepar perkutaneus	-	-	<50.000/ $\mu$ L
Trombositopenia hipoproliferatif setelah kemoterapi atau transplantasi sumsum tulang alogenik	$\leq$ 10.000/ $\mu$ L	<10.000/ $\mu$ L	<10.000/ $\mu$ L
<i>Bone marrow failure</i> kronis atau dalam kemoterapi intensif	-	-	<10/000/ $\mu$ L

Keterangan: AABB: *American Association of Blood Banks*; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; BSH: *British Society of Haematology*

Transfusi produk TC juga diberikan untuk tujuan terapeutik. Transfusi produk TC direkomendasikan pada pasien dengan perdarahan. Derajat

perdarahan menurut WHO menentukan ambang batas trombosit untuk pemberian transfusi produk TC terapeutik (Tabel 7) (Kaufman *et al.*, 2015; Yuan and Otrrock, 2021).

Tabel 7. Ambang batas trombosit untuk pemberian transfusi produk TC terapeutik berdasarkan derajat perdarahan (Kaufman *et al.*, 2015)

<b>Derajat Perdarahan Menurut WHO</b>	<b>Kriteria</b>	<b>Ambang Batas Trombosit untuk Pemberian Produk TC Terapeutik</b>
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdarahan orofaringeal <math>\leq</math> 30 menit dalam 24 jam</li> <li>- Epistaksis <math>\leq</math> 30 dalam 24 jam terakhir</li> <li>- Petekie pada mukosa oral atau kulit</li> <li>- Purpura dengan diameter <math>\leq</math> 1 inch</li> <li>- Hematoma spontan pada jaringan lunak atau otot</li> <li>- Tes darah samar feces positif</li> <li>- Hematuria mikroskopis atau hemoglobinuria</li> </ul>	<10.000/ $\mu$ L
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdarahan vagina abnormal (bercak)</li> <li>- Epistaksis &gt; 30 menit dalam 24 jam</li> <li>- Purpura dengan diameter &gt; 1 inchi</li> <li>- Perdarahan sendi</li> <li>- Melena</li> <li>- Hematemesis</li> <li>- Gross / Hematuria nyata</li> <li>- Perdarahan vagina abnormal (lebih dari bercak)</li> <li>- Hemoptisis</li> <li>- Darah yang terlihat pada cairan tubuh</li> <li>- Perdarahan retina tanpa gangguan penglihatan</li> <li>- Perdarahan pada sisi invasif</li> </ul>	<30.000/ $\mu$ L
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdarahan yang memerlukan transfusi eritrosit</li> <li>- Perdarahan yang berhubungan dengan instabilitas hemodinamik moderat</li> </ul>	<50.000/ $\mu$ L
Stadium 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdarahan yang berhubungan dengan instabilitas hemodinamik berat</li> <li>- Perdarahan fatal mengancam jiwa</li> <li>- Perdarahan sistem saraf pusat</li> </ul>	<50.000/ $\mu$ L

Transfusi produk TC profilaksis pada kasus *immune thrombocytopenia* (ITP) tidak direkomendasikan, namun dapat dipertimbangkan diberikan pada pasien ITP sebelum prosedur invasif atau operasi jika terapi lain gagal. Gangguan trombosit yang diturunkan ditandai dengan disfungsi trombosit dengan atau tanpa trombositopenia. Gangguan

trombosit yang diturunkan berupa *Bernard Soulier Syndrome* (BSS) dan *Glanzmann Thrombasthenia* (GT). Antifibrinolitik dan terapi hormonal merupakan terapi lini pertama untuk mengatasi perdarahan *diathesis* pada BSS dan GT, namun transfusi produk TC masih umum dilakukan dalam mengatasi perdarahan stadium 3 dan untuk profilaksis. Gangguan trombosit didapat ditandai dengan disfungsi trombosit oleh karena adanya faktor ekstrinsik, seperti *drug induced platelet dysfunction*, uremia, dan trauma. Bukti manfaat penggunaan transfusi produk TC pada kondisi ini masih lemah (Yuan and Otrrock, 2021).

### **2.3.3. Kontraindikasi Transfusi Produk TC**

Transfusi produk TC dikontraindikasikan pada pasien dengan perdarahan yang tidak berhubungan dengan penurunan jumlah trombosit atau defek fungsional trombosit, pasien dengan *heparin induced thrombocytopenia* (HIT) atau *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* (TTP) kecuali jika ada perdarahan yang mengancam jiwa. Penggunaan rutin TC sebagai profilaksis setelah operasi jantung juga belum dianjurkan (*Australian Red Cross Blood Service*, 2013; Yuan and Otrrock, 2021).

### **2.3.4. Quality Control Produk TC**

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 Tahun 2015 tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah, *quality control* dilakukan dengan memeriksakan berbagai parameter, yaitu penentuan golongan darah ABO dan Rhesus, pemeriksaan anti-HIV 1 dan

2, anti-HCV, HBsAg, Sifilis, pengukuran volume produk TC, pemeriksaan jumlah trombosit per unit final, pemeriksaan jumlah leukosit per unit final, pemeriksaan pH pada akhir masa penyimpanan pada suhu  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , kontaminasi bakteri, dan fenomena *swirl* (Tabel 8) (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 Tahun 2015, 2015).

Tabel 8. *Quality control* produk TC (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 Tahun 2015, 2015)

<b>Parameter yang diperiksa</b>	<b>Dilakukan pada</b>	<b>Spesifikasi</b>	<b>Sampling</b>	<b>% QC yang dapat diterima</b>
ABO, Rhesus	Kantong primer	Penentuan golongan darah terkonfirmasi	Semua kantong	100%
Anti-HIV 1 dan 2	Kantong primer	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	100%
Anti-HCV	Kantong primer	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	100%
HBsAg	Kantong primer	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	100%
Sifilis	Kantong primer	Negatif dengan pemeriksaan yang disetujui	Semua kantong	100%
Volume	Semua kantong	>40 ml per kantong tunggal ekuivalen dengan $60 \times 10^9$ trombosit	Semua kantong	75%
Jumlah trombosit per unit final	Trombosit tunggal	> $60 \times 10^9$	1% dari total kantong minimal 10 per bulan	75%
Jumlah trombosit per unit final	Trombosit tunggal – Leukodepleted	> $60 \times 10^9$	1% dari total kantong minimal 10 per bulan	75%
	Pooled trombosit	Minimal $2 \times 10^{11}$		
	Pooled trombosit-Leukodepleted	Minimal $2 \times 10^{11}$		

Lanjutan Tabel 8

Parameter yang diperiksa	Dilakukan pada	Spesifikasi	Sampling	% QC yang dapat diterima
Jumlah leukosit per unit final	Trombosit tunggal, dari PRP	$<0,2 \times 10^9$	1% dari total kantong minimal 10 per bulan	90%
	Trombosit tunggal, dari BC	$<0,05 \times 10^9$		
	Pooled trombosit	$<1 \times 10^9$		
	Trombosit tunggal-leukodepleted	$<0,2 \times 10^6$		
pH pada akhir masa penyimpanan pada suhu $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$	Pooled trombosit-leukodepleted	$<1 \times 10^6$	1% dari total kantong minimal 4 per bulan	75%
	Semua kantong	$>6,4$		
Kontaminasi Bakteri	Semua kantong (pengujian surrogate diperbolehkan)	Tidak ada pertumbuhan	1% dari total kantong	Merujuk pada grafik statistik pertumbuhan bakteri
Fenomena <i>Swirl</i>	Semua kantong	Ada	Semua kantong sebelum dikeluarkan dan dikirim	100%

Defek penyimpanan trombosit atau lesi penyimpanan trombosit merupakan perubahan biokimia, struktural, dan fungsional trombosit yang terjadi sejak darah diambil hingga saat ditransfusikan (Fisk *et al.*, 2017.; Ying *et al.*, 2018). Tabel 9 menunjukkan berbagai parameter lain yang tidak rutin dilakukan namun dapat menganalisis adanya defek penyimpanan trombosit.

Tabel 9. Metode analisis defek penyimpanan trombosit (Fisk *et al.*, 2017)

<b>Tipe Analisis</b>	<b>Metode</b>
Perubahan morfologi dan bentuk	Fenomena <i>swirl</i> Skoring morfologi <i>Mean platelet volume</i> (MPV) <i>Osmotic recovery</i>
Aktivitas metabolik	Perubahan pH, pO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> Produksi laktat Konsumsi glukosa Kalsium intraselular Rasio ATP/ADP
Agregasi trombosit	Agregasi spontan Respon terhadap dual agonis
Aktivasi trombosit	Ekspresi CD62 <i>P-selectin</i> Ikatan <i>annexin V</i>
Lisis trombosit	Kandungan LDH supernatan Kadar lisat VWF-Ag
Pemeriksaan in vivo	<i>Corrected count increment</i> (CCI) <i>Radiolabeled survival</i> <i>Biotin-labeled survival</i>
Lain-lain	Kadar sitokin Komplemen teraktivasi Pertumbuhan bakteri

### 2.3.5. Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Produk TC

Beberapa hal yang dapat menyebabkan defek penyimpanan trombosit dan mempengaruhi kualitas produk TC, yaitu metode dan waktu pengolahan, cara dan durasi penyimpanan, serta suhu. Metode pengolahan produk TC dengan BC memiliki beberapa keunggulan dibandingkan metode PRP, yaitu kontaminasi leukosit yang lebih rendah, komponen jumlah trombosit dan plasma yang lebih tinggi, dan aktivasi trombosit yang lebih rendah. Hal ini dikarenakan PRP dilakukan *hard spin* yang menyebabkan terbentuknya agregasi trombosit yang menyebabkan aktivasi trombosit. Trombosit dari metode BC terlindung dari eritrosit ketika *hard spin*, sehingga trombosit dengan metode BC menjadi kurang teraktivasi daripada metode PRP (Fisk *et al.*, 2017.; Ojha *et al.*, 2020; Ying *et al.*, 2018).

*Whole blood* dapat disimpan hingga 24 jam pada suhu 20<sup>o</sup>C-24<sup>o</sup>C sebelum dilakukan pengolahan TC baik dengan metode PRP maupun BC. Meer dan Korte melaporkan bahwa waktu penundaan pengolahan WB menjadi produk TC, baik metode PRP maupun BC mempengaruhi jumlah trombosit. Jumlah trombosit lebih rendah pada produk TC yang diolah sampai 6 jam dari sejak pengambilan WB dibandingkan WB yang diolah menjadi produk TC setelah 6 hingga 24 jam. Hal ini disebabkan oleh karena awal mula setelah pengambilan darah, trombosit akan teraktivasi dan membentuk agregat kecil, sehingga menyebabkan underestimasi jumlah trombosit dalam unit TC ketika dihitung dengan *hematology analyzer*. Namun, studi pengaruh waktu pengolahan WB menjadi produk TC terhadap kualitas trombosit secara *in vivo* menunjukkan hasil yang belum konsisten. *Review* oleh Meer dan Korte melaporkan bahwa aktivasi trombosit yang ditentukan oleh ekspresi CD62P menunjukkan tidak ada perbedaan antara produk TC yang diolah langsung dari WB dan produk TC dengan penundaan pengolahan WB, namun *anexin A5* yang merupakan marker apoptosis dilaporkan lebih tinggi secara signifikan pada produk TC yang diambil langsung dari WB dan bahkan tetap lebih tinggi pada produk TC simpan. Namun, berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Danasoury *et al*, ekspresi CD62P dilaporkan lebih rendah pada WB yang diolah menjadi produk TC setelah 24 jam pengambilan dibanding setelah 8 jam pengambilan (Danasoury *et al.*, 2014; Meer and Korte, 2015).

Penelitian Ojha *et al* melaporkan adanya perbedaan parameter *quality control* antara TC dari BC segar (2 jam fase *resting* BC) dan BC

simpan semalam (18-24 jam setelah pengambilan *whole blood*). Jumlah trombosit pada TC dengan BC simpan semalam lebih tinggi daripada TC dari BC segar. Hal ini dijelaskan yang sama oleh Ojha et al bahwa trombosit dari BC segar masih dalam tahap agregasi oleh karena sentrifugasi dapat mengaktifkan trombosit. Trombosit dapat terjebak diantara leukosit dan mungkin belum terpisah setelah sentrifugasi pada TC dari BC segar, sehingga jumlah trombositnya didapatkan lebih rendah. BC yang disimpan semalam memiliki manfaat dalam memberikan waktu tambahan trombosit terpisah dari agregat trombositnya dan leukosit, sehingga jumlah trombosit lebih tinggi pada TC dari BC simpan. Namun, Ojha *et al* melaporkan bahwa kadar Laktat Dehidrogenase (LDH) dan laktat lebih tinggi pada grup produk TC dari BC simpan. Peningkatan laktat menandakan adanya konsumsi glukosa sebagai energi dari trombosit, dan menyebabkan penurunan pH. Peningkatan LDH merefleksikan adanya kerusakan membran trombosit. Penurunan pH, glukosa, serta peningkatan LDH dan laktat pada produk TC dari BC simpan menunjukkan adanya metabolisme trombosit dan leukosit yang lebih tinggi. Penurunan pH menurunkan fungsi trombosit (Ojha *et al.*, 2020).

Penggunaan agitator selama penyimpanan produk TC ditujukan untuk mencegah sedimentasi trombosit yang dapat membuat oksigen sulit diakses pada sebagian trombosit. Kurangnya oksigen dapat mengganggu metabolisme trombosit, sehingga banyak perusahaan kantong penyimpanan trombosit mengembangkan kantong plastik khusus dengan rasio volume dengan permukaan yang luas dan memungkinkan pertukaran

gas yang baik antara volume internal dan udara eksternal (Stroncek and Rebutta, 2017).

Suhu mempengaruhi kualitas produk TC. Suhu dibawah 18<sup>o</sup>C merusak struktur mikro-kanalikular dan menginduksi reseptor trombosit menyebabkan trombosit kehilangan bentuk normalnya dan teraktivasi. Perubahan morfologi trombosit sudah terlihat pada paparan jangka pendek (24 jam) terhadap suhu <20<sup>o</sup>C. Trombosit dingin lebih lanjut cepat dieliminasi dari sirkulasi oleh makrofag hepar (Li *et al.*, 2017; Stroncek and Rebutta, 2017).

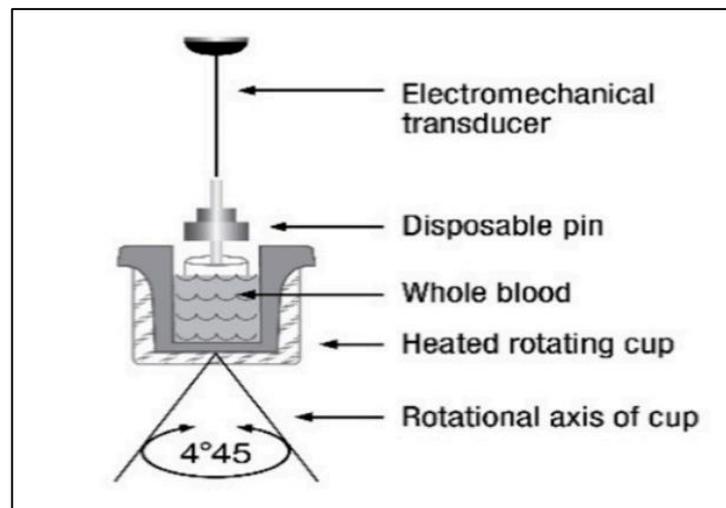
Durasi penyimpanan produk TC berhubungan dengan kualitas produk TC. Peningkatan kadar LDH, granula  $\alpha$  (VWF, PDGF) dan kandungan *dense granule*, peningkatan paparan CD62P dan *phosphatidylserine* terjadi pada penyimpanan produk TC lebih lama (Mittal and Kaur, 2015; Ying *et al.*, 2018). Durasi penyimpanan produk TC yang lebih lama juga berhubungan dengan peningkatan glikolisis dan pembentukan ATP yang terganggu. Peningkatan glikolisis menyebabkan penurunan glukosa, akumulasi laktat, dan pH menurun. Gangguan pembentukan ATP menyebabkan trombosit kehilangan kemampuannya dalam proses yang memerlukan energi, seperti aktivasi dan agregasi. Durasi penyimpanan produk TC yang lebih lama berhubungan dengan menurunnya sensitivitas trombin oleh karena penurunan *trombin binding site*, menurunnya ekspresi PAR1 dan PAR4, menurunnya pelepasan GP1b $\alpha$ . Hal ini akan menurunkan fungsinya dalam agregasi trombosit. Penyimpanan produk TC yang lebih lama meningkatkan sensitivitas

terhadap *nitric oxide*, sehingga menghambat trombin dan menurunkan agregasi trombosit. Namun, penyimpanan produk TC yang lebih lama dilaporkan meningkatkan PMP. *Platelet derived microparticle* mengekspresikan *phosphatidylserine*, protein permukaan trombosit, dan protein faktor koagulasi yang akan meningkatkan trombosis. Penyimpanan produk TC akan mengaktifasi leukosit yang menyebabkan akumulasi sitokin inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 (Ying *et al.*, 2018). *Review* yang dilakukan oleh Aubron *et al* melaporkan bahwa produk TC yang disimpan  $\leq 3$  hari berhubungan dengan CCI yang lebih baik dibandingkan produk TC yang disimpan  $> 3$  hari (Aubron *et al.*, 2018).

#### **2.4. Tromboelastografi**

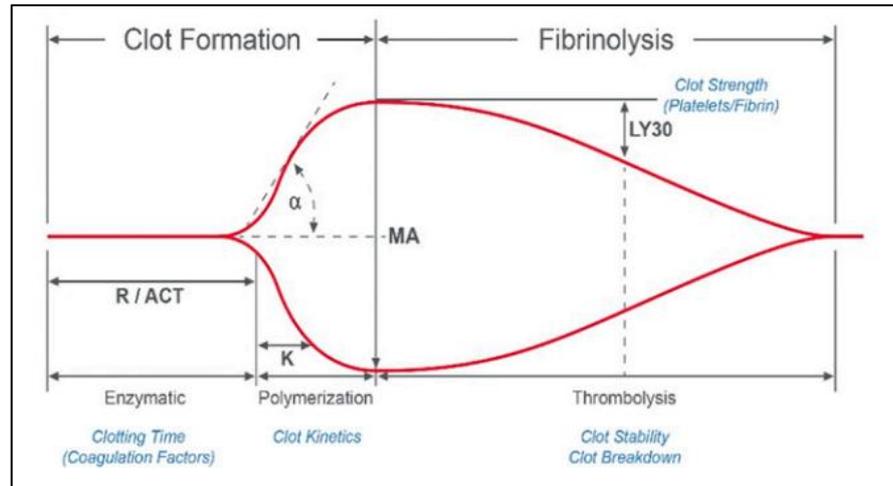
Tromboelastografi merupakan tes non invasif untuk menilai status hemostasis seseorang secara kuantitatif dan kualitatif. Tromboelastografi merupakan salah satu pemeriksaan viskoelastik yang memberikan gambaran lengkap pembentukan bekuan, kekuatan, dan lisis bekuan, dan menggabungkan efek dari beberapa parameter yaitu trombosit, fibrinogen, dan faktor koagulasi. Tromboelastografi pertama kali dideskripsikan oleh dr. Hellmut Hartert di Jerman pada tahun 1948. Aplikasi klinis dari TEG pertama kali dilaporkan ketika perang Vietnam sebagai panduan pemberian transfusi komponen darah pada tentara yang terluka. Tromboelastografi pada tahun 1980 dilaporkan berguna pada pasien dengan transplantasi hepar, dan pada tahun 1990 dilaporkan berguna pada operasi jantung (Shaydakov *et al.*, 2021).

Alat TEG memiliki *pin* yang dihubungkan dari *torsion wire* ke *cup* berisikan sampel. *Cup* akan terus berputar dan panas. Kekuatan bekuan ini akan mempengaruhi besarnya gerakan *pin*. Seiring dengan terbentuknya lisis atau retraksi bekuan, pergerakannya menjadi berkurang. Perubahan kekuatan bekuan viskoelastik ini kemudian ditransmisikan secara langsung ke *torsion wire* dan dideteksi oleh *electromechanical transducer* (Gambar 12) (Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020).



Gambar 12. Prinsip tromboelastografi (Selby, 2020)

Gambar 13 menunjukkan gambaran grafik yang akan ditampilkan oleh TEG. Berbagai parameter yang dapat diperiksa dari grafik TEG yaitu waktu R, waktu K, sudut- $\alpha$ , nilai MA, dan nilai LY30. (Galvez *and* Cortes, 2012; Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020; Thakur *and* Ahmed, 2012; Tyler *et al.*, 2021).



Gambar 13. Parameter TEG (Selby, 2020)

Tabel 10 menunjukkan berbagai parameter TEG dan interpretasinya. Jumlah trombosit akan mempengaruhi nilai MA dan G. Fungsi trombosit akan mempengaruhi waktu K, sudut- $\alpha$ , nilai MA, dan nilai G (*Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020; Tyler et al., 2021*).

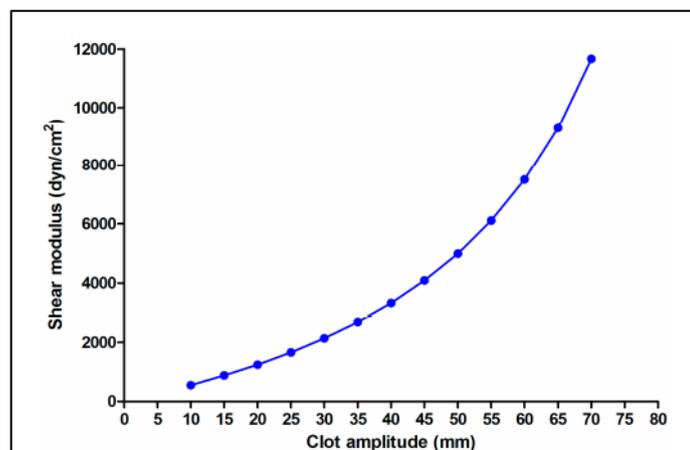
Tabel 10. Parameter TEG dan Interpretasinya (*Haemoscope Corporation, 2008; Selby, 2020; Tyler et al., 2021*)

Parameter	Interpretasi	Korelasi Fisiologis	
		terhadap Fase Hemostasis	Kondisi Patologis
Waktu reaksi (R) (menit)	Waktu antara awal mula koagulasi dimulai dan terbentuknya fibrin inisial (mencapai amplitudo 2 mm)	Aktivasi koagulasi, pembentukan trombin, dan pengaruh antikoagulan	Waktu R $\uparrow$ : antikoagulan, defisiensi faktor koagulan Waktu R $\downarrow$ : kondisi hiperkoagulasi
Waktu kinetik (K) (menit)	Waktu yang diperlukan bekuan dari amplitudo 2 mm menjadi 20 mm	Aktivasi dan polimerase fibrin	Waktu K $\downarrow$ : peningkatan kadar fibrinogen, (kurang signifikan) fungsi trombosit Waktu K $\uparrow$ : antikoagulan
Sudut- $\alpha$ (derajat)	Sudut yang didapatkan dari menggambar garis tangensial antara waktu R dan kemiringan kurva	Aktivasi dan polimerase fibrin	$\alpha$ $\downarrow$ : peningkatan kadar fibrinogen, (kurang signifikan) fungsi trombosit $\alpha$ $\uparrow$ : antikoagulan

Lanjutan tabel 10

Parameter	Interpretasi	Korelasi Fisiologis terhadap Fase Hemostasis	Kondisi Patologis
Amplitudo maksimal (MA) (mm)	Amplitudo maksimal atau kekuatan bekuan	Kontribusi jumlah dan fungsi trombosit (lebih signifikan, 80%) dan fibrinogen (20%) terhadap kekuatan bekuan	MA ↑: kondisi hiperkoagulasi MA ↓: trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, hipofibrinogen
G / <i>shear modulus/shear elastic modulus strength</i> (SEMS) (dyn/cm <sup>2</sup> )	Kekuatan bekuan actual $G = (5000MA / (100 - MA)) / 1000$	Kontribusi jumlah dan fungsi trombosit, serta fibrinogen	G ↑: kondisi hiperkoagulasi G ↓: trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, hipofibrinogen
Lisis 30 (LY 30) (%)	Persentase reduksi bekuan setelah 30 menit tercapainya amplitudo maksimal	Fibrinolisis	LY 30 ↑: hiperfibrinolisis primer dan sekunder

Parameter nilai G dilaporkan untuk menilai kekuatan bekuan aktual, karena nilai G lebih sensitif daripada nilai MA. Nilai G meningkat secara eksponensial terhadap nilai MA (Gambar 14) (Ranucci and Baryshnikova, 2020; Solomon *et al.*, 2015).



Gambar 14. Hubungan nilai MA dengan nilai G secara eksponensial (Ranucci and Baryshnikova, 2020)

Tromboelastografi dapat dimodifikasi sesuai dengan tujuan dan informasi yang ingin didapat (Tabel 11). Berbagai modifikasi pada TEG yaitu penambahan aktivator kaolin, *tissue factor*, *abciximab*, ADP, asam arakidonat, atau penggunaan cup heparinase terlipolisasi (Selby, 2020).

Tabel 11. Berbagai macam modifikasi TEG (Selby, 2020)

<b>Pemeriksaan</b>	<b>Indikasi Klinis</b>
<b>TEG standar</b> Reagen mengandung aktivator kaolin	Tes ini bertujuan untuk menilai <i>contact activation pathway of coagulation</i> dan menyediakan informasi mirip <i>activated partial thromboplastin time (APTT)</i>
<b>Rapid TEG (rTEG)</b> Reagen mengandung <i>tissue factor</i> dan kaolin sebagai aktivator	Tes ini menilai <i>tissue factor-initiated</i> dan <i>contact pathway-initiated coagulation</i> , menyediakan informasi mirip PT dan APTT
<b>Heparinase TEG (hTEG)</b> Reagen mengandung aktivator kaolin dan heparinase terlipolisasi untuk menetralkan <i>unfractionated heparin</i>	Tes ini menilai efek heparin. Ketika digunakan dengan reagen kaolin
<b>Functional fibrinogen TEG (FLEV-TEG)</b> Reagen mengandung <i>tissue factor</i> dan <i>abciximab</i> . <i>Abciximab</i> merupakan GPIIb/IIIa inhibitor untuk memblokir kontribusi trombosit terhadap pembentukan bekuan	Tes ini menilai kontribusi fibrinogen terhadap kekuatan bekuan yang tidak dipengaruhi oleh trombosit ketika diperiksa dengan reagen kaolin
<b>TEG platelet mapping (TEGPM)</b> Reagen mengandung ADP atau asam arakidonat	Tes ini dirancang untuk menilai fungsi trombosit dan efek dari agen antiplatelet
<b>Native TEG</b> Sampel darah <i>native</i> dianalisis setelah rekalsifikasi	Tes ini tidak praktis dalam klinisi, namun dapat digunakan untuk memeriksakan tes hemostasis <i>custom</i> .

Tromboelastografi terutama digunakan pada pasien dengan operasi jantung, transplantasi hepar, dan pemantauan terapi antiplatelet. Penyebab utama perdarahan pada pasien operasi jantung dapat dibagi menjadi faktor preoperatif, intraoperatif, dan postoperatif. Faktor preoperatif termasuk adanya pengobatan antiplatelet, pengobatan warfarin atau heparin, adanya bekuan yang sudah ada sebelumnya atau abnormalitas trombosit. Faktor intraoperatif termasuk penurunan jumlah trombosit dan efek heparin. Faktor

postoperatif termasuk *heparin induced thrombocytopenia* atau fibrinolysis. Tromboelastografi membantu menganalisis masalah hemostasis secara spesifik dan membantu terapi yang cocok untuk pasien dengan mengurangi penggunaan transfusi darah pada pasien perdarahan terkait sirosis, operasi jantung, operasi hepar, trauma, resusitasi emergensi (Dias *et al.*, 2019; Galvez *and* Cortes, 2012; Thakur *and* Ahmed, 2012; Tyler *et al.*, 2021). Tromboelastografi juga dapat digunakan sebagai metode untuk mendiagnosis gangguan koagulasi pada pasien sepsis (Muller *et al.*, 2014). Tromboelastografi dapat memprediksi risiko perdarahan pada pasien dengan keganasan hematologi (He *et al.*, 2016).

Tromboelastografi berguna dalam pemantauan terapi antiplatelet. Tromboelastografi memberi informasi persen inhibisi dan *net platelet function*, sehingga klinisi dapat mengidentifikasi apakah pasien resisten terhadap terapi antiplatelet, efektivitas terapi, apakah pasien dalam level terapeutiknya, apakah ada risiko iskemik atau perdarahan (Thakur *and* Ahmed, 2012).

Tromboelastografi merupakan pemeriksaan yang sangat tergantung dari operator. Berbagai kesalahan yang mungkin terjadi pada proses pengerjaan dapat menyebabkan misinterpretasi hasil TEG, baik kesalahan fase pre-analitik maupun analitik. Kesalahan post-analitik berupa penundaan validasi membuat pemanjangan *turn around time* (TAT). Kesalahan fase pre-analitik, misalnya kesalahan selama pengumpulan sampel (penggunaan antikoagulan *ethylenediaminetetraacetic acid* / EDTA), teknik flebotomi yang kurang baik, kesalahan penanganan sampel

darah misalnya dengan pencampuran berlebihan. Kesalahan fase analitik misalnya kesalahan penempatan *cup*, teknik pipetting yang kurang baik, error dari instrumen karena kegagalan autokalibrasi, adanya gangguan lingkungan seperti vibrasi dari lingkungan sekitar (Mukhopadhyay and Subramanian, 2020).

#### **2.4. Peran TEG dalam Menentukan Kualitas Produk TC**

Peran TEG pada donor belum banyak dilaporkan. *Review* yang dilakukan oleh Bontekoe *et al* melaporkan bahwa TEG dapat memberikan informasi tambahan untuk mengoptimalkan preparasi dan penyimpanan komponen darah.

Karakteristik dan kondisi preanalitik pada sampel juga berhubungan dengan parameter TEG. Efek *hipercoagulable* dilaporkan terjadi pada perokok, sesaat ketika donor darah, dan penggunaan obat *non-steroidal anti inflammation* (NSAID). Sampel *native* harus diperiksa sesegera mungkin, sedangkan pada sampel sitrat, pemeriksaan TEG masih dapat dilakukan dalam rentang waktu 30 menit sampai 120 menit. Waktu R dan K lebih cepat pada tes TEG yang menggunakan aktivator (Bontekoe *et al.*, 2019).

*Review* yang dilakukan oleh Bontekoe *et al* melaporkan bahwa uji TC dengan TEG umumnya dilakukan dengan dilusi plasma. Kecepatan bekuan dan kekuatan bekuan meningkat ketika kadar trombosit pada produk TC meningkat, dan sebaliknya kekuatan dan kecepatan bekuan menurun ketika produk TC didilusikan. Waktu K pada produk TC yang

menandakan waktu propagasi bekuan dilaporkan lebih lama ketika kadar trombosit menurun dari  $150$  ke  $10 \times 10^9/L$ . Kekuatan bekuan berdasarkan nilai MA dilaporkan tidak berbeda signifikan terhadap lama penyimpanan produk TC, namun terdapat efek peningkatan kecepatan propagasi terhadap lama penyimpanan produk TC. Produk TC yang disimpan pada kondisi yang buruk dengan  $pH < 6,0$  dilaporkan memiliki kekuatan bekuan yang lebih rendah dibandingkan TC yang memiliki  $pH > 6,0$ . Bekuan yang lebih lemah dilaporkan terjadi pada trombosit aferesis pada hari ke-4 yang tidak memiliki fenomena *swirl* (Bontekoe *et al.*, 2019; Svendsen *et al.*, 2007).