

TINJAUAN PUSTAKA

Manajemen dan Komplikasi Transfusi Masif

Diana Anggraini, Calcarina Fitriani RW*, Bhirowo Yudho Pratomo*

Peserta PPDS I Anestesiologi & Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

*Konsultan Anestesiologi & Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Perdarahan tidak terkontrol yang membutuhkan transfusi masif sering terjadi pada operasi mayor dan trauma. Perdarahan mayor merupakan salah satu penyebab kematian. Penanganan perdarahan masif meliputi ekspansi volum, optimalisasi oksigenasi jaringan dengan transfusi sel darah merah, dan koreksi koagulopati. Transfusi masif mempunyai survival yang jelek. Dilaporkan terdapat mortalitas sekitar 45-67%. Usia pasien, durasi dan beratnya syok, DIC (Disseminated Intravascular Coagulation), dan jumlah darah yang ditransfusikan mempengaruhi hasil akhir. Angka mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan berbagai komorbid. Peningkatan mortalitas berhubungan dengan jumlah PRBC (Packed Red Blood Cell) yang ditransfusikan (22%, 30%, 50%, dan 59% pada grup yang menerima secara berurutan 1-10 unit, 11-20 unit, 21-40 unit, dan > 40 unit).

Kata kunci: perdarahan yang tidak terkontrol, transfusi masif, operasi mayor, trauma, survival yang jelek, DIC, PRBC

ABSTRACT

Uncontrolled bleeding that require massive transfusion is a common in major surgery and trauma. Bleeding is one of the major causes of death. Management of massive hemorrhage including volume expansion, optimization of tissue oxygenation with red blood cell transfusion, and correction of coagulopathy. Massive transfusion has poor survival. Mortality reported is around 45-67%. Patient's age, duration and severity of shock, DIC (Disseminated Intravascular Coagulation), and the amount of blood transfused affect outcome. Mortality rate is higher in patients with various comorbidities. Increased mortality associated with a number of PRBCs (Packed Red Blood Cell) that are transfused (22%, 30%, 50%, and 59% in the group receiving sequentially 1-10 units, 11-20 units, 21-40 units, and > 40 units).

Keywords: uncontrolled bleeding, massive transfusion, major surgery, trauma, poor survival, DIC, PRBC

PENDAHULUAN

Borgman dkk melakukan penelitian retrospektif pada pasien trauma saat perang Irak yang mendapatkan PRBC > 10 unit dalam 24 jam. Pasien dibagi menjadi 3 grup berdasar rasio plasma dan PRBC yang diberikan. Rasio rendah (1 unit plasma : 8 unit PRBC) memiliki mortalitas paling tinggi dibandingkan rasio medium (1:2,5; mortalitasnya 34%) dan rasio tinggi (1:1,4; mortalitasnya 19%). Penulisnya menyimpulkan bahwa pada pasien yang mendapat transfusi masif akan berkembang menjadi koagulopati berat, namun dapat diturunkan dengan pemberian plasma. Gonzalez dkk menganalisa 97 pasien trauma yang mendapatkan 10 unit PRBC dalam 24 jam pertama, pasien tersebut diterapi pembedahan atau prosedur intervensi radiologi. Koagulopati (*International Normal Ratio / INR* $1,8 \pm 1,2$) terdapat pada pasien tersebut dan menetap sampai di ICU (*Intensive Care Unit*). Sebelum masuk ICU, pasien diberikan FFP (*Fresh Frozen Plasma*) setelah 6 unit PRBC dan saat di ICU mendapat PRBC dan FFP dengan rasio 1:1. INR turun $1,4 \pm 0,03$ dalam 8 jam dan menetap sampai 16 jam. Pada analisis statistik disebutkan bahwa derajat koagulopati berhubungan dengan mortalitas. Koagulopati berat ($INR \geq 2$) memungkinkan terjadinya 50% kematian. Penulisnya berkesimpulan bahwa FFP sebaiknya diberikan awal saat pasien membutuhkan transfusi masif.¹

TINJAUAN PUSTAKA

DEFINISI

Transfusi masif didefinisikan sebagai penggantian total volum darah tubuh dalam waktu kurang dari 24 jam atau penggantian lebih dari 50% volum darah dalam waktu 3-4 jam. Namun, studi paling banyak menyebutkan bahwa transfusi 10 unit atau lebih PRBC dalam 24 jam didefinisikan sebagai kriteria transfusi masif.² Definisi lainnya, kehilangan darah 150 ml/menit, kehilangan 1,5 ml/kgBB/menit dalam 20 menit dan kehilangan darah dengan cepat dan berat dimana dibutuhkan penggantian sel darah merah dan volum cairan melampaui mekanisme kompensasi tubuh.³

PATOFISIOLOGI

Kehilangan darah masif terjadi terutama pada trauma, transplantasi organ padat, perbaikan aneurisma, serta beberapa kondisi obstetrik dan medis lainnya. Perdarahan mengakibatkan kompensasi perubahan fisiologis seperti takikardi, vasokonstriksi, dan aktivasi sitokin dan hormon, serta kaskade pembekuan untuk menjaga kehilangan volum darah yang sedang berlangsung. Akibat dari hipoperfusi (syok) adalah asidosis metabolik dan hipotermi. Faktor-faktor pembekuan dan fungsi platelet akan turun pada suhu 35°C. Resusitasi pasien dengan kristaloid maupun koloid mengakibatkan hemodilusi dan berhubungan dengan dilusi faktor pembekuan, selanjutnya mengeksaserbasi perdarahan yang lebih banyak dan akhirnya terjadi koagulopati. Semua faktor-faktor tersebut menghasilkan suatu trias kematian, yaitu: asidosis, hipotermi dan *ongoing* koagulopati.² Perubahan fisiologis pada syok perdarahan diantaranya: 1) penurunan *cardiac output*, 2) kerusakan sel akibat hipoksia dengan efek metabolik, 3) aktivasi kaskade koagulasi dan fibrinolitik, 4) aktivasi mediator inflamatori dimana menyebabkan kerusakan seluler, 5) kerusakan sel endotelial mengaktifasi koagulasi intravaskuler dan menyebabkan koagulasi konsumtif.³

Kehilangan darah masif dapat menyebabkan koagulopati sebagaimana digambarkan pada diagram 1. Koagulopati dilusi akibat dari pemberian cairan kristaloid, koloid, dan RBC (*Red Blood Cell*) yang miskin plasma. Hipotermi disebabkan oleh penggantian komponen yang tidak sesuai dengan suhu tubuh, dapat menyebabkan disfungsi platelet dan koagulopati. Asidosis disebabkan oleh hipovolemia, syok, dan transfusi masif RBC yang berisi *negative base excess* juga dapat mengganggu fungsi platelet dan mengakibatkan koagulopati. Syok menstimulasi kompleks koagulopati dengan melawan fungsi hepatik berupa sintesis faktor koagulasi dan inhibitor, serta klirens dari faktor koagulasi teraktivasi dan produk degradasi fibrinogen dari sirkulasi sistemik oleh hepar. Syok dan trauma meningkatkan kejadian DIC. Faktor pembekuan dan platelet dikonsumsi dalam jumlah banyak pada area luka yang luas.⁴

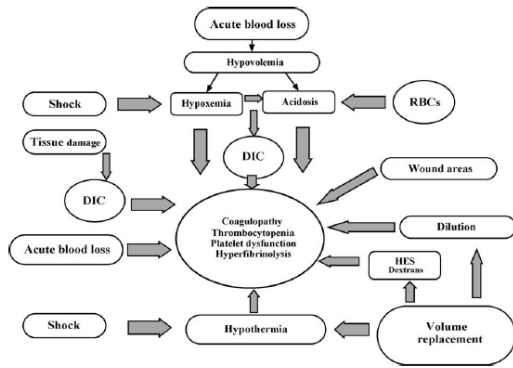


Diagram 1. Mekanisme Gangguan Hemostasis pada Transfusi Masif⁴

Mekanisme Kompensasi Selama Anemia

Meskipun mekanisme kompensasi pada anemia akut dan kronis sama, keduanya memiliki tingkat kepentingan yang berbeda dan terjadi pada tingkat hemoglobin yang berbeda. Pada kehilangan darah akut, hipovolemia menginduksi stimulasi sistem saraf adrenergik yang menyebabkan vasokonstriksi dan takikardi. Peningkatan curah jantung tidak memberikan kontribusi. Pada pasien anemia kronis, peningkatan *cardiac output* seiring dengan penurunan hemoglobin menjadi sekitar 7-8 g/dL. Pada pasien ini, terjadi akumulasi 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycerate) dalam sel darah merah, sehingga peningkatan P50 merupakan mekanisme penting pertama untuk kompensasi.⁵

Pada saat anemia tapi volum darah masih terjaga (hemodilusi isovolemia), terjadi empat mekanisme kompensasi yang mempertahankan penghantaran oksigen, yaitu: 1) peningkatan *cardiac output*, 2) redistribusi aliran darah ke organ dengan kebutuhan oksigen yang lebih besar, 3) peningkatan rasio ekstraksi beberapa *vascular bed*, 4) perubahan ikatan oksigen-hemoglobin yang memungkinkan hemoglobin mengantarkan oksigen pada tekanan oksigen yang lebih rendah.⁵

1. Peningkatan *cardiac output*

Pada hemodilusi isovolemia, *cardiac output* akan meningkat akibat peningkatan *stroke volum* melalui penurunan SVR (*Systemic Vascular Resistance*). Ada dua prinsip yang menentukan SVR, yaitu tonus vaskuler dan viskositas darah. Saat

hematokrit turun, pengurangan viskositas darah menurunkan SVR. Penurunan SVR meningkatkan *stroke volume* dan *cardiac output* serta aliran darah ke jaringan. Angka hematokrit yang lebar dan hemodilusi isovolemik akan terkoreksi sendiri. Penurunan linier kapasitas pembawa oksigen disesuaikan dengan peningkatan transpor oksigen. Karena transpor oksigen optimal pada hematokrit 30%, penghantaran oksigen tetap konstan pada hematokrit antara 30-45%. Penurunan hematokrit akan disertai dengan peningkatan *cardiac output*. Peningkatan ini dipengaruhi oleh umur dan anemia yang terjadi akut atau berkembang secara perlahan.⁵

2. Redistribusi *cardiac output*

Dalam hemodilusi isovolemik, aliran darah ke jaringan meningkat tapi tidak terdistribusi secara seimbang ke seluruh jaringan. Organ dengan rasio ekstraksi yang lebih tinggi (otak dan jantung) menerima darah lebih banyak dibandingkan organ dengan rasio ekstraksi yang lebih rendah (otot, kulit, viscera). Redistribusi aliran darah ke sirkulasi koroner merupakan kompensasi anemia pada jantung yang sehat. Aliran darah koroner akan meningkat 400-600%. Karena jantung dalam kondisi basal memiliki rasio ekstraksi tinggi (antara 50-70% dibandingkan 30% di sebagian besar jaringan) dan kompensasi utama untuk anemia melibatkan kerja jantung (peningkatan CO), maka jantung mengandalkan redistribusi aliran darah untuk meningkatkan suplai oksigen. Faktor-faktor ini membuat jantung menjadi organ risiko terbesar dalam kondisi hemodilusi isovolemik. Ketika jantung tidak bisa lagi meningkatkan *cardiac output* atau aliran darah koroner, batas hemodilusi isovolemik tercapai. Lebih lanjut, penurunan pengiriman oksigen akan mengakibatkan cedera miokard.⁵

3. Peningkatan ekstraksi oksigen

Peningkatan rasio ekstraksi oksigen (ER) memainkan peran penting ketika adaptasi hematokrit normovolemik turun di bawah 25%. Ekstraksi oksigen meningkat dalam beberapa jaringan menyebabkan peningkatan seluruh ER

tubuh dan akibatnya terjadi penurunan campuran saturasi oksigen vena (SvO_2). Satu penelitian menunjukkan bahwa hematokrit menurun sampai 15%, ER akan meningkat 38-60%, dan SvO_2 menurun ≤ 70 -50%. Beberapa organ (otak dan jantung) memiliki rasio ekstraksi tinggi pada kondisi basal dan memiliki kapasitas terbatas untuk meningkatkan pengiriman oksigen pada mekanisme ini. ER jantung dibawah kondisi basal antara 55-70% dari penghantaran oksigen. Sebaliknya, pada ginjal dan kulit, ER 7-10%. Dalam praktek klinis sulit untuk mengukur rasio ekstraksi berbagai organ. Jantung memiliki ER tertinggi dan berisiko terbesar dalam kondisi anemia normovolemik.⁵

4. Perubahan afinitas oksigen hemoglobin

Afinitas hemoglobin terhadap oksigen dijelaskan pada kurva disosiasi oksigen-hemoglobin yang berbentuk sigmoid. Kurva ini berkaitan dengan tekanan parsial oksigen dalam darah dengan saturasi persentase molekul hemoglobin dengan oksigen. Tekanan parsial oksigen di mana molekul hemoglobin 50% jenuh dengan oksigen dan 50% tak jenuh disebut P_{50} . P_{50} untuk hemoglobin dewasa normal pada 37°C dan pH 7,4 adalah 27 mmHg. Perubahan status asam-basa atau temperatur dapat menggeser kurva disosiasi oksihemoglobin ke kiri atau kanan, menurunkan atau menaikkan nilai P_{50} . Ketika kurva bergeser ke kiri seperti hipotermia atau alkalosis, P_{50} akan turun. Dengan rendahnya P_{50} , molekul hemoglobin lebih sedikit dan membutuhkan tekanan parsial oksigen lebih rendah untuk melepaskan oksigen ke jaringan, yaitu, molekul hemoglobin tidak melepaskan 50% oksigen sampai PO_2 lingkungan sekitar kurang dari 27 mmHg tercapai. Hal ini mungkin merusak oksigenasi jaringan. Sebaliknya, pergeseran kurva disosiasi oksigen-hemoglobin seperti yang terjadi dengan peningkatan suhu atau asidosis, menghasilkan peningkatan dari P_{50} , penurunan afinitas hemoglobin untuk molekul oksigen, dan pelepasan oksigen ke jaringan di tekanan parsial oksigen yang lebih tinggi. Ketika anemia berkembang, afinitas hemoglobin terhadap oksigen akan menurun, kurva bergeser

ke kanan sebagai akibat akumulasi 2,3-DPG dalam sel darah merah. Sintesis tingkat supranormal dari 2,3-DPG dimulai pada Hb dari 9 g/dL. Pada tingkat Hb 6,5 pergeseran kurva lebih menonjol. Sel darah merah yang tersimpan menjadi kekurangan 2,3-DPG. Penurunan suhu dan pH menurun akibat penyimpanan juga mengurangi P_{50} dari darah yang disimpan. Perubahan ini dalam in vivo akan dibalik, tetapi resintesis dari 2,3-DPG oleh sel darah merah mungkin memerlukan 12-36 jam.⁵

Situasi transfusi masif dibagi menjadi dua, yaitu: 1) yang diantisipasi, misalnya operasi elektif dengan kemungkinan kehilangan darah dalam jumlah banyak seperti *re-do* operasi jantung dan transplantasi hepar, dimana biasanya diantisipasi oleh operator, ahli anestesi, hematologis, dan unit transfusi darah sudah menyediakan produk darah yang sesuai; 2) tidak diantisipasi, misalnya perdarahan masif yang terjadi diluar dugaan pada operasi elektif dan membutuhkan transfusi masif sedangkan produk darah tidak dapat tersedia segera. Pada kedua situasi di atas, yang dilakukan: pengenalan dini kehilangan darah secara masif, resusitasi untuk mencegah syok dan hipoksia jaringan, serta transfusi darah.⁶

Prioritas resusitasi pada perdarahan masif:⁶

1. Penggantian volum darah
Resusitasi cairan dengan kristaloid atau koloid penting untuk menjaga volum intravaskuler. Tujuh puluh persen kehilangan sel darah merah bersamaan dengan rendahnya Hb (hemoglobin) dapat ditoleransi jika volum intravaskuler terjaga. Kemampuan tubuh untuk mengkompensasi terbatas sampai 30% kehilangan volum darah, dimana setelahnya akan terjadi syok hipovolemik. Volum yang berlebih akibat cairan kristaloid atau koloid dapat berefek pada hemostasis (misal hemodilusi).
2. Menjaga oksigenasi jaringan
Oksigenasi jaringan membutuhkan adekuatnya Hb yang bersirkulasi, kemampuan meningkatkan *cardiac output*, dan adekuatnya pengangkutan oksigen. Umumnya, anemia dapat ditoleransi

selama status cairan normovolemia dan ada kompensasi meningkatkan *cardiac output*. Tiga puluh persen kehilangan volum darah merupakan level kritis dimana sel darah merah harus diganti.

3. Hemostasis tercapai
Prioritas paling utama adalah kontrol perdarahan. Perdarahan tindakan bedah harus diatasi dan koagulopati terkoreksi.

KOMPONEN DARAH

Sel Darah Merah

PRBC bersamaan dengan cairan kristaloid atau koloid sebagai pengganti volum digunakan secara umum untuk transfusi sel darah merah, pada sebagian besar negara, *whole blood* sudah tidak digunakan secara rutin. Sel darah merah harus kompatibel ABO dan Rh. Pada operasi elektif, dilakukan *pre operative pre-transfusion testing*. Jika *pre operative pre-transfusion testing* tidak dapat dilakukan dan golongan darah tidak diketahui, *uncrossmatched* group O *red cell* digunakan pada perdarahan diluar perkiraan. Jika waktunya cukup untuk mengecek ABO dan Rh golongan darah, *uncrossmatched* spesifik sel darah merah bisa digunakan dalam kondisi darurat. *Crossmatched* membutuhkan waktu 45 menit, dan lebih lama jika terdeteksi antibodi terhadap sel darah merah. Pada transfusi masif, setelah 10 unit PRC dalam 24 jam, maka dapat diberikan walaupun tanpa *crossmatch*. PRC ditransfusikan untuk mengoptimalkan penghantaran oksigen ke jaringan. Pada transfusi masif, PRC digunakan untuk mengoptimalkan penghantaran oksigen dan meminimalkan efek samping. PRC yang tersimpan mengakibatkan penurunan 2,3-DPG yang akan meningkatkan afinitas oksigen dan menurunkan penghantaran oksigen, sebagaimana meningkatnya rigiditas membran sel darah merah sehingga mengurangi daya tahan sel darah merah. Perubahan ini, merupakan akibat transfusi masif, dapat diminimalkan jika penyimpanan PRC kurang dari dua minggu saat digunakan. PRC reduksi leukosit direkomendasikan, dimana dapat mengurangi kerusakan organ yang dimediasi sitokin, yang merupakan salah satu penyebab utama kematian

pada transfusi masif. Menjaga hematokrit > 0,34 akan menurunkan waktu perdarahan dan kehilangan darah non pembedahan. Pendekatan ini dapat mengurangi kebutuhan transfusi platelet dan plasma.⁶

Jika menggunakan sejumlah besar volum darah yang bersuhu dingin saat ditransfusikan, sebaiknya menggunakan penghangat darah. Hal ini akan mencegah komplikasi berupa hipotermia, vasokonstriksi, aritmia kardiak, dan koagulopati.⁶ Volum satu unit PRBC antara 200 ml dan 350 ml, dan dapat disimpan sampai 42 hari. Biasanya, satu unit yang ditransfusikan pada dewasa dapat meningkatkan konsentrasi Hb 1g/dl dan tergantung berat badan pasien, jumlah Hb dalam transfusi, dan umur sel.¹

Fresh Whole Blood

Fresh whole blood (umur <24 jam) yang tidak didinginkan berisi *fresh red cells*, faktor koagulan fungsional dan platelet, serta mempunyai tekanan onkotik koloid yang sesuai. Dipertimbangkan diberikan pada perdarahan tidak terkontrol disertai kehilangan 1,5-2 kali volum darah dan telah tergantikan dengan produk darah. Produk darah ini mempunyai keuntungan penghantar oksigen fungsional, ekspansi volum darah secara cepat, simultan dengan agen hemostatik yang intak dan tidak berefek hipotermia.⁶

Platelet

Trombositopenia delusional sering terjadi pada transfusi masif PRC dan bermanifestasi sebagai perdarahan mikrovaskuler misalnya *oozing*, perdarahan mukosa, perdarahan dari tempat kanula, atau perdarahan luka diluar perkiraan. Kecepatan trombositopenia bervariasi. Pada umumnya, jumlah platelet jarang dibawah 100.000 setelah penggantian 1,5 kali volum darah, tapi turun menjadi 50.000 setelah dua kali volum darah. *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), hipersplenisme, konsumsi platelet dan pre-existing disfungsi platelet dapat memperburuk trombositopenia.⁶

Penggantian platelet sebaiknya dikoreksi dengan pemeriksaan jumlah platelet secara

berulang. Jumlah platelet diatas 100.000 masih terdapat hemostrasis yang adekuat. Hemostasis menjadi sulit jika jumlahnya dibawah 80.000, dimana terjadi setelah penggantian 1,5-2 kali volum darah dengan PRC. Pada transfusi masif terjadi konsumsi platelet yang cepat dan transfusi platelet yang berulang akan dibutuhkan. Platelet sebaiknya segar (< 3 hari penyimpanan) untuk memaksimalkan kualitas platelet dan meningkatkan hemostatis.⁶

Platelet merupakan fragmen megakariosit yang berperan dalam hemostasis. Dipisahkan dari *whole blood* melalui proses sentrifugasi atau apheresis, dan dapat disimpan lima hari pada suhu ruangan. Pada perdarahan aktif, platelet ditransfusikan jika kadar platelet < 50.000 atau < 100.000 pada trauma otak. Diperkirakan, 1 unit platelet apheresis (sama dengan 4-8 unit platelet konsentrat) dapat meningkatkan platelet 20.000. Beberapa obat seperti asam asetilsalisilat dan clopidogrel, menurunkan agregasi platelet dan meningkatkan kebutuhan PRC dan platelet pada pasien trauma.¹

Faktor Koagulasi

Borgman dkk menunjukkan bahwa pemberian secara awal dan penggantian agresif faktor koagulasi berhubungan dengan peningkatan survival pada pasien trauma yang membutuhkan transfusi masif. Mortalitasnya 65% pada perbandingan FFP:RBC 1:8,34 % dengan rasio 1:2-5, dan 19% untuk 1:1-4.²

Gangguan hemostatis terjadi pada perdarahan masif dan transfusi yang mengakibatkan koagulopati delusional, bersamaan dengan delusional trombositopenia, dan DIC. Syok berkepanjangan dan volum kristaloid serta koloid yang berlebihan berperan dalam koagulopati. DIC, merupakan komplikasi utama pada transfusi masif, sekunder akibat syok, hipotermi, tromboplastin jaringan, atau kerusakan seluler. Penggantian plasma dengan FFP dan atau *cryoprecipitate* direkomendasikan untuk menjaga PT dan APTT pada kadar $\leq 1,5$ kali dibanding kontrol.⁶

Transfusi Plasma

Transfusi plasma sebaiknya digunakan untuk memperbaiki abnormalitas koagulasi spesifik. Fresh frozen plasma (FFP), yang berisi semua faktor koagulasi termasuk fibrinogen, sering dipakai sebagai pilihan pertama terapi hemostasis dengan transfusi masif PRC. Waktu pemberian FFP merujuk pada hasil PT, APTT (ambang batas 1,5 kali normal) dan angka fibrinogen. Fibrinogen dijaga pada > 1,4 g/l untuk mencegah kegagalan hemostasis mengakibatkan hipofibrinogenemia. *Cryoprecipitatet*, volum yang lebih kecil (10-20 ml), bisa tersedia cepat dan sebagai alternatif sumber fibrinogen sebagai pilihan pertama terapi pengganti plasma. Dosis FFP berdasar pada berat badan pasien (misal 1 unit FFP tiap 10-20 kgBB) dan cukup untuk meningkatkan faktor koagulasi di atas nilai kritis (30%) dan untuk mengontrol kehilangan darah. Pendekatan agresif dengan penggantian FFP direkomendasikan untuk meminimalkan koagulopati, membantu mengontrol perdarahan dan mengurangi kebutuhan produk darah lainnya.⁶

FFP dipisahkan dari *whole blood* atau didapatkan dari plasmapheresis, dibekukan dalam 6-8 jam setelah diambil, disimpan pada suhu -30°C. FFP berisi protein yang berfungsi menjaga integritas vaskuler, termasuk faktor koagulasi (kecuali faktor VIII, dimana cepat mengalami kerusakan), protein antikoagulan, dan protein yang terlibat dalam fibrinolisis. Volum FFP antara 150 dan 250 ml.¹

Salah satu pendekatan mengatur tekanan onkotik plasma dengan menggunakan FFP sebagai *volum expander*. Terutama pada pasien koagulopati, karena FFP berisi protein yang paling banyak didalam plasma normal. Selain itu berisi terdapat sitrat yang paling banyak ditambahkan saat penyimpanan untuk mencegah pembekuan. Kecepatan infus (>1 ml/kg/menit) dapat mengikat Ca, sehingga dapat menyebabkan hipokalsemia yang selanjutnya menyebabkan vasodilatasi dan hipotensi. FFP bukan merupakan pilihan untuk ekspansi volum selama tidak koagulopati, karena setiap unit FFP potensial sebagai pemicu *transfusion-related lung injury*.⁷

Cryoprecipitate

Cryoprecipitate merupakan sumber fibrinogen (150-300 mg/unit), faktor VIII dan von Willebrand. Dosis *cryoprecipitate* umumnya 2 ml/kgBB dan satu unitnya meningkatkan fibrinogen 0,1g/L. *Cryoprecipitate* dapat ditransfusikan pada keadaan:⁶

1. Awal perdarahan masif sebagai sumber fibrinogen (manajemen hipofibrinogenemia delusional)
2. Menyertai FFP (jika terdapat hipofibrinogenemia persisten)
3. Jika fibrinogen disproportional rendah dibandingkan faktor lain (terjadi dengan fibrinogenolisis)

Fibrinogen

Fibrinogen juga merupakan faktor koagulasi yang paling cepat mencapai tingkat kritis pada perdarahan masif. Ketika kadarnya turun dibawah 1 g/L, plasma segar, fibrinogen konsentrat atau kriopresipitat harus diberikan. Koreksi awal sampai tingkat optimal (2-3 g/L) dapat mengurangi mortalitas pada pasien trauma. Transfusi FFP mungkin tidak cukup untuk meningkatkan kadar fibrinogen plasma (30 ml/kg plasma peningkatan fibrinogen 1 g/L; pasien dengan berat 80 kg akan membutuhkan 2.400 ml FFP). Sebaliknya, pemberian fibrinogen concentrate lebih efektif dalam meningkatkan kadar plasma. Rasio fibrinogen/sel darah merah yang tinggi telah dikaitkan dengan penurunan kematian pada pasien yang terluka saat perang. Nilai lebih dari 3 g/L dapat mengkompensasi jumlah trombosit yang rendah.⁸

PT, APTT, fibrinogen, dan jumlah platelet merupakan tes yang bermanfaat pada hemostasis. Fibrinogen merupakan faktor koagulasi pertama yang turun pada transfusi masif, penurunan fibrinogen berbanding lurus dengan derajat hemodilusi.⁶

Fibrinogen merupakan protein plasma yang dihasilkan di liver dan diubah menjadi fibrin saat pembentukan bekuan darah. Fibrinogen merupakan faktor koagulasi pertama yang menembus konsentrasi kritis pada perdarahan masif. Pada perdarahan yang masih berlangsung,

kadar fibrinogen <0,8-1g/L, diperlukan penggantian. Jika transfusi FFP tidak mencukupi untuk mencapai kadar fibrinogen, maka diberikan fibrinogen konsentrat atau *cryoprecipitate*. *Cryoprecipitate* berisi fibrinogen, faktor von Willebrand, faktor VIII, faktor XIII, dan fibronektin. Setiap dosis (1 unit tiap 10 kg dan 8-10 unit/dosis) akan meningkatkan kadar fibrinogen 0,5 g/L.¹

Agen Farmakologi

Agen prokoagulan dipertimbangkan pada transfusi masif untuk:⁶

1. *Reverse* obat antikoagulan yang mungkin mengganggu koagulasi (misal heparin)
2. Inhibisi fibrinolisis
3. Meningkatkan produksi faktor koagulasi

Protamin sulfat digunakan sebagai reversal heparin *cardiopulmonary bypass*. Aprotinin, sebuah inhibitor protease dan antiplasmin poten, dilaporkan dapat mengurangi kehilangan darah pada perdarahan masif. Mekanisme kerjanya multifaktor yang berefek pada koagulasi, fibrinolisis, dan fungsi platelet. Desmopressin meningkatkan faktor VIII dan von Willebrand secara *dose-dependent* dan digunakan pada perdarahan masif saat pembedahan (misal jantung, prostatik). Namun studi lain melaporkan tidak terdapat manfaat penggunaannya pada transfusi masif. *Oxygen-carrying blood substitutes* (misal perfluorokarbon, larutan rekombinan hemoglobin) masih dalam *clinical trial*. Diduga berperan dalam transfusi masif.⁶

MANAJEMEN

Terdapat tiga elemen dalam penanganan perdarahan masif, yaitu: ekspansi volum atau penggantian dengan kristaloid dan koloid, optimalisasi oksigenasi jaringan dengan transfusi sel darah merah, dan koreksi koagulopati. Tujuan utamanya adalah untuk mengembalikan volum sirkulasi dan menghentikan sumber perdarahan (*damage control surgery*). Dalam konteks ini, anemia normovolemik ditoleransi lebih baik daripada anemia hipovolemik. Banyaknya infus cairan harus berpedoman pada darah yang hilang, tingkat perdarahan, dan kondisi hemodinamik pasien.

Penggunaan agresif kristaloid mendilusikan faktor koagulasi dan trombosit, mendukung koagulopati dan *multiorgan dysfunction*. Pemberian awal koloid disarankan, terutama syok hemoragik. Namun demikian, infus koloid seperti *hidroksietil starch* atau dekstran berhubungan dengan perubahan fungsi trombosit, penghambatan polimerisasi fibrin, dan stimulasi fibrinolisis.⁸

Thromboelastogram (TEG) dan rotasi thromboelastometer (ROTEM) memungkinkan evaluasi dinamis secara online dan global dari kaskade koagulasi, fungsi trombosit, dan tingkat fibrinolisis, sehingga manajemen koagulopati dapat lebih efektif. TEG melengkapi, bukan menggantikan data yang diperoleh dari pengujian laboratorium standar. TEG adalah perangkat komputerisasi in vitro, yaitu mengukur sifat viskoelastik darah dan mendokumentasikan integrasi trombosit dalam kaskade koagulasi. Variabel yang paling umum diperoleh meliputi waktu koagulasi, waktu pembentukan bekuan, waktu untuk lisis (dalam detik), amplitudo 10, dan sudut serta maksimal ketegasan bekuan (dalam mm). Pengukuran dibuat di samping tempat tidur pasien.⁸

Tabel 1. Perbandingan TEG dan Tes Konvensional⁸

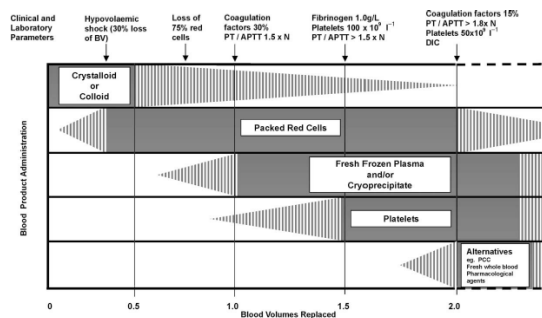
Thromboelastogram	Conventional coagulation tests
Rapid evaluation of coagulation	Late evaluation of coagulation
Applicable at patient bedside	Laboratory dependent
Rapid diagnosis	Late diagnosis
Allows early start of treatment	Delay in start of treatment
Specialized personnel	Blood bank personnel

Penanganan utama untuk mencegah semua faktor yang menyebabkan koagulopati akibat dilusi dan kehilangan darah meliputi:

1. Memastikan suplai oksigen dengan menjaga kondisi normovolemia dan ambang batas minimum Hb atau Hct, dimana sebaiknya tidak turun dibawah 60-100 g/L atau 20-30%, tergantung pada nilai minimum yang dapat diterima masing-masing individu. Jika terdapat

kehilangan darah yang sangat cepat, target tersebut biasanya tidak tercapai. Hipovolemia mengakibatkan asidosis dan mengganggu hemostasis.

2. Monitoring laboratorium secara ketat, minimal Hb/Hct, analisa gas darah, jumlah platelet, PT, aPTT, dan fibrinogen untuk intervensi terapi secara cepat.
3. Untuk mencegah hipotermia menginduksi koagulopati dan disfungsi platelet, semua cairan pengganti yang masuk dan komponen darah sebaiknya dihangatkan pada suhu 37°C.



Gambar 1. Terapi Transfusi Pada Perdarahan Masif⁶

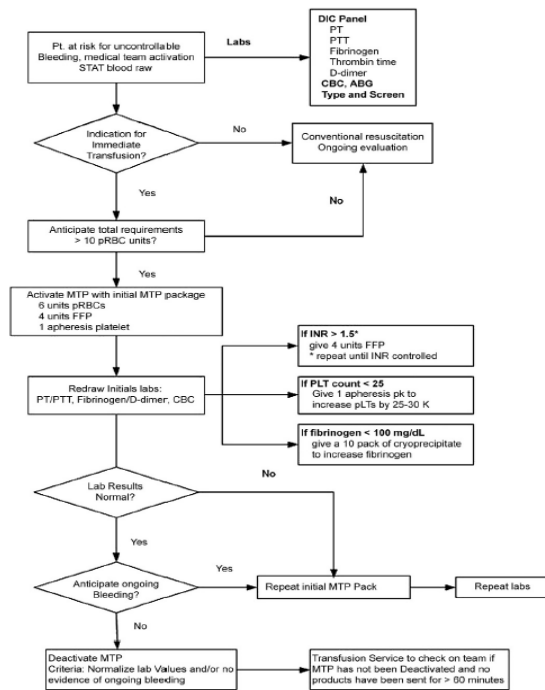


Diagram 2. Protokol Transfusi Masif Pada Pasien Perdarahan Substansial⁹

KOMPLIKASI

Pemberian volum darah secara cepat dapat memberikan beberapa konsekuensi. Beberapa hal akibat dari komponen dalam darah, penggunaan bahan pengawet dan antikoagulan didalamnya, dan reaksi biokimiawi saat penyimpanannya. Komplikasi lain tidak hanya akibat transfusi darah, namun dari transfusi volum cairan dalam waktu yang cepat.⁵

Hipotermi

Hipotermi melambatkan hemostasis dan menyebabkan sekuestrasi platelet. Pemberian satu unit PRBC pada suhu 4°C akan menurunkan suhu inti sekitar 0,25°C pada pasien 70 kg. Pada 29°C (suhu kritis dimana dapat terjadi disritmia jantung), PT dan aPTT akan meningkat 50% di atas nilai normal, dan jumlah platelet akan menurun sekitar 40%. Disritmia dapat dilihat pada suhu inti yang lebih tinggi jika darah tidak dihangatkan dan diberikan secara cepat, khususnya melalui kateter sentral. Saat penurunan suhu tubuh, terjadi penurunan *cardiac output*, perfusi jaringan terganggu (konsekuensi vasokonstriksi dan pergeseran ke kiri kurva disosiasi oksigen-hemoglobin), dan berkembang menjadi asidosis metabolik. Menggigil pada fase bangun meningkatkan konsumsi oksigen 400%. Sebuah meta analisis menyimpulkan, bahkan pada hipotermia ringan, akan meningkatkan kehilangan darah. Hipotermi akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas termasuk infeksi paska operasi.⁵

Hipotermi seharusnya dihindari dan dikoreksi secara agresif pada pasien yang mendapat transfusi masif. Transfusi yang diberikan sebaiknya dihangatkan. Menjaga suhu tubuh dalam batas normal merupakan hal pertama yang dilakukan, strategi efektif untuk memperbaiki hemostasis selama transfusi masif.³⁰

Overload Cairan

Overload cairan terjadi jika darah atau cairan yang ditransfusikan terlalu cepat untuk mengkompensasi redistribusi cairan.⁵

Koagulopati Delusional

Pemberian volum yang banyak pada defisiensi platelet dan faktor pembekuan akan mengakibatkan koagulopati sebagai konsekuensi dari dilusi. Saat sekarang ini pada prakteknya, pasien yang mendapatkan terutama PRBCs dengan jumlah plasma residual yang sedikit, defisiensi faktor akan terjadi sebelum trombositopenia. Dilusi isovolemik volum besar, secara signifikan mendilusi fibrinogen, faktor II, V, VIII, dan platelet, setelah pemberian pengganti volum sebesar 140%, 200-230%, dan 230% (misal 1,4; 2; dan 2,3 volum darah). Tetapi, fibrinogen merupakan reaktan fase akut, dan nilainya akan lebih besar daripada perkiraan perhitungan dilusi. Resusitasi cairan pada hipovolemia akan mencapai ambang batas tersebut pada persentase yang lebih kecil dari pertukaran volum. Keputusan pemberian FFP atau platelet tergantung klinis dan laboratoris terjadinya koagulopati, atau pada kehilangan darah yang cepat dan masih berlangsung. Pada trauma, PT/INR menunjukkan defisiensi faktor yang lebih sensitive dibandingkan aPTT. Hal ini dimungkinkan aPTT sangat sensitive terhadap FVIII, dan FVIII, fibrinogen, reaktan fase akut saat trauma. Defisiensi faktor yang paling sering pada trauma adalah FV dan FX.⁵

Selain pasien dengan koagulopati preoperasi (konsumsi aspirin, obat antiplatelet, hemophilia), trauma mayor dan atau kehilangan darah akan menginisiasi kaskade abnormalitas koagulasi, termasuk koagulopati konsumtif dari hipoperfusi jaringan sebagai manifestasi peningkatan kadar protein C. Pemberian sejumlah besar darah (misal 6-10 unit PRBC) menambah kondisi koagulopati. Koagulopati ini disebabkan kombinasi beberapa faktor, yang terpenting adalah volum darah yang diberikan dan durasi hipotensi atau hipoperfusi. Pasien yang perfusinya bagus dan tidak hipotensi dalam jangka lama (misal 1 jam) dapat mentoleransi unit darah yang banyak tanpa berkembang menjadi koagulopati. Pasien hipotensi dan mendapat sejumlah unit darah dapat terjadi koagulopati seperti DIC dan dilusi faktor koagulasi dari darah yang tersimpan. Saat perdarahan, diagnosis banding pada pasien tanpa

koagulopati preoperasi (misal hemophilia) adalah trombositopenia delusional, rendahnya faktor V dan VIII, sindrom seperti DIC atau reaksi transfusi hemolitik. Manifestasi klinis termasuk darah dari luka operasi, hematuria, perdarahan gusi, peteki, dan ekimosis.¹¹

Koagulopati akibat perdarahan massif ada dua fase, primer dan sekunder. Koagulopati primer terjadi di awal, dihubungkan dengan paparan faktor jaringan, pembentukan thrombin, dan aktivasi serta konsumsi protein C yang menyebabkan DIC dan fibrinolisis. Sebaliknya, koagulopati sekunder merupakan onset selanjutnya dan berhubungan dengan kehilangan faktor koagulasi dan dilusi. Diagnosis laboratorium terdapat pemanjangan PT dan aPTT >1,5 kali kontrol, INR >1,5, jumlah platelet <50.000 dan fibrinogen <0,5-1 g/L. Fibrinolisis dan disfungsi platelet terjadi paling awal.⁸

Penurunan Kapasitas Pembawa Oksigen (Penurunan 2,3 DPG)

Penyimpanan RBC berhubungan dengan penurunan ATP intraseluler dan 2,3 diphosphoglycerate (2,3-DPG) secara signifikan yang akan terjadi pergeseran kurva disosiasi O₂-Hb ke kiri. Transfusi akan menurunkan 2,3 DPG dan kembali normal dalam 12-24 jam.⁵

Perubahan Asam Basa

Penambahan citrate-phosphate-dextrose (CPD) pada satu unit kantong darah menurunkan pH sampai 7,0-7,1. Hal ini akibat dari metabolisme glukosa menjadi laktat selama penyimpanan. Pada hari ke 21, pH akan turun menjadi 6,9 akibat produksi CO₂ yang secara cepat akan tereliminasi selama transfusi. Infus cepat darah tersimpan yang bersifat asam ini dapat menyebabkan asidosis metabolik masih menjadi perdebatan. Jika hepar adekuat perfusinya, sitrat dari CPD akan dimetabolisme menjadi bikarbonat dan gangguan asam basa akan terkoreksi. Secara klinis, pada hipotensi karena trauma, perfusi yang buruk, dan inadekuat oksigenasi jaringan, akan menyulitkan asidosis metabolik akibat transfusi cepat dan akibat produksi asam laktat.⁵

Asidosis merupakan tanda perfusi dan oksigenasi jaringan yang buruk. Hal ini diperburuk oleh produk darah yang memiliki pH rendah dan RBC dengan pH 7,0-6,5. Meskipun asidosis meningkatkan kandungan O₂ dari hemoglobin, asidosis menyebabkan edema jaringan, menurunnya difusi O₂ dan mengganggu fungsi mitokondria. Efeknya pada koagulasi juga signifikan dan pada pH 7,0 dan efek pada koagulasi adalah sama pada suhu 35°C. Pada pH ini terjadi penurunan aktivitas rVIIa sebesar 90%. Persistent dan memburuknya asidosis adalah merupakan tanda kematian. Pemberian bikarbonat tidak dapat memperbaiki gangguan koagulasi.¹²

Hiperkalemia

Selama penyimpanan, kalium akan keluar dari RBC, untuk menjaga netralitas elektrokimiawi. Konsentrasi kalium mencapai 19-35 mEq/L pada darah yang tersimpan 21 hari. Risiko jika darah ini diberikan secara cepat. Sementara itu, hanya terdapat 20-60 ml plasma pada RBCs, yang memungkinkan transfusi dengan kecepatan 500-1000ml/menit. Pada kecepatan ini, hiperkalemia dan intraoperatif arrest akan terjadi. Neonates premature, lebih sensitive terhadap hiperkalemia, transfusi seharusnya diberikan darah yang tersimpan <8 hari, reduksi plasma, atau RBCs jika transfusi cepat (>10-15 ml.kg per 2 jam).⁵

Intoksikasi Sitrat

Saat volum darah (lebih dari satu volum darah) diberikan secara cepat, sitrat akan mengakibatkan reduksi sementara kalsium yang terionisasi. Sitrat normalnya dimetabolisme di liver dan penurunan kalsium terionisasi seharusnya tidak terjadi kecuali jika kecepatan transfusi melebihi 1ml/kg/menit atau sekitar 1 unit darah tiap lima menit pada rata-rata dewasa. Pengawet darah saat ini mengandung lebih sedikit sitrat dibandingkan citrate-phosphate-dextrose-adenine (CPDA). Hal ini mengurangi risiko intoksikasi sitrat pada pemberian PRBC. Sitrat paling banyak pada pemberian FFP dibandingkan PRBC. Gangguan fungsi liver atau perfusi akan menurunkan kecepatan ambang berkembangnya intoksikasi sitrat. Tanda

intoksikasi sitrat (hipokalsemia) berupa hipotensi, tekanan nadi memendek, peningkatan tekanan intraventrikuler diastolic akhir dan tekanan vena sentral, pemanjangan interval QT, pelebaran kompleks QRS, dan pendataran gelombang T. (Drummond, 2006). Sitrat merupakan pengikat kalsium, dosis yang berlebihan selama transfusi massif mengakibatkan penurunan ion kalsium yang terionisasi. Dikoreksi dengan kalsium glukonas/ kalsium klorida². Penurunan kalsium di serum akan mendepresi status inotropik jantung, menyebabkan perfusi jaringan menurun bahkan pada kondisi resusitasi volum cairan adekuat. Sehingga harus dimonitor kadar kalsium pada pemberian produk darah yang cepat yaitu lebih dari dua unit per jam, dan pemberian kalsium intravena sebagai *support* fungsi kardiak jika diperlukan.¹³ Tanda hipokalsemia yang lain adalah iritabilitas neuromuskuler mulai dari parestesi sampai tetani dan kejang. Selain itu dapat menambah *blockade neuromuskuler* saat diberikan obat pelumpuh otot nondepolarisasi.¹⁴

Micro-agregate delivery

Penyimpanan darah mengandung *microaggregate*. Agregasi platelet terjadi selama hari kedua sampai kelima penyimpanan dan setelah sepuluh hari, agregasi yang lebih besar berisi fibrin, penurunan sel darah putih, dan platelet. Makroagregasi RBCs juga bisa terjadi. Pemberian cairan standard berisi 170 micron filter, yang akan membuang agregasi yang lebih besar, dan sesuai saat pemberian RBC, FFP, cryoprecipitate, dan platelet. Mikroagregasi diduga dalam pathogenesis insufisiensi pulmonal setelah transfusi volum besar. Namun, gangguan fisiologis penyerta (hipotensi, sepsis, kerusakan jaringan) mungkin penyebab sebenarnya, dan penyebab lainnya berupa TRALI. RBC sering terdilusi dalam cairan kristaloid untuk meningkatkan kecepatan darah yang ditransfusikan. Idealnya, normal saline, normosol atau cairan diluents lainnya yang diterima FDA dan AABB seharusnya digunakan dibandingkan dengan cairan ringer laktat (RL). Jumlah sitrat dalam darah tersimpan lebih dari cukup untuk mengikat sebagian kecil kalsium

dalam 100-300 ml RL sebagai pendilusi. Tidak ada bukti secara klinis sekuel akibat penggunaan RL sebagai pendilusi RBC.⁵

Multi Organ Failure

Terjadi pada fungsi neurologis, jantung, respirasi, dan hepatic. Akibat sekunder dari hipoksia, DIC, lesi penyimpanan sel darah merah, kerusakan langsung sitokin atau mikroagregasi pada produk darah yang ditransfusikan.³ Lesi penyimpanan artinya degradasi progresif struktur sel darah merah dan fungsinya yang terjadi selama penyimpanan darah. Salah satu hal yang penting adalah perubahan permukaan eritorisit yang mengakibatkan menurunnya survival, menurunnya penghantaran oksigen karena penurunan asam 2,3 DPG, menurunnya ATP, dan akumulasi substansi bioaktif seperti sitokin, histamine, lipid, dan enzim yang dapat mengakibatkan reaksi febris saat transfusi dan aktivasi atau supresi imunologi.²

Imunosupresi yang Terinduksi Transfusi

Transfusi darah berhubungan dengan allosensitisasi, imunosupresi, dan peningkatan insiden infeksi post operasi. Efek-efek tersebut dimediasi oleh penurunan fungsi limfosit, regulasi yang turun dari fungsi makrofag, dan perubahan produksi dan aktivitas sitokin. Hal ini dapat dicegah dengan menurunkan trigger transfusi, red cell salvage dan penggunaan substitusi *oxygen-carrying red blood cells*.²

Perdarahan yang Menetap dan Perdarahan Mikrovaskuler

Walaupun telah dilakukan penggantian faktor koagulasi yang tepat, kegagalan hemostasis dengan kehilangan darah yang menetap dapat terjadi. Kemungkinan manifestasi sebagai perdarahan mikrovaskuler atau perdarahan menetap dari tempat pembedahan. Beberapa faktor penyebab kegagalan hemostasis:⁶

1. Kehilangan darah yang terus menerus akibat pembedahan
2. Keterlambatan penggantian faktor pembekuan dan platelet

3. Hemodilusi persisten menyebabkan koagulopati delusional dan trombositopenia
4. Konsumsi faktor koagulasi dan platelet (DIC)
5. Penurunan sintesis dan faktor koagulasi
6. Penurunan trombopoiesis di sumsum tulang
7. Efek obat farmakologi (antiplatelet, antikoagulan)
8. Hipotermia persisten akibat syok, kehilangan regulasi suhu, dan pemberian cairan yang dingin termasuk PRC
9. Penyakit dasar yang menyertai (disfungsi renal atau hepatic)

PENUTUP

Transfusi masif pada perdarahan yang tidak terkontrol atau operasi mayor mempunyai beberapa komplikasi sehingga mortalitasnya tinggi. Peningkatan mortalitas berhubungan dengan pemberian PRBC. Terjadi gangguan hemostasis akibat transfusi massif, yaitu terjadinya koagulopati. Pemeriksaan TEG dan ROTEM memungkinkan deteksi dini dan cepat terjadinya koagulopati. Manajemen transfusi masif berupa: menjaga kondisi normovolemia, menjaga ambang batas minimum Hb atau Hct (sebaiknya tidak turun dibawah 60-100g/L atau 20-30% tergantung pada nilai minimum yang dapat diterima masing-masing individu), *monitoring* laboratorium secara ketat (minimal Hb/Hct, analisa gas darah, jumlah platelet, PT, aPTT, dan fibrinogen) untuk intervensi terapi secara cepat, mencegah hipotermia yang dapat menginduksi koagulopati dan disfungsi platelet, serta semua cairan pengganti yang masuk dan komponen darah sebaiknya dihangatkan pada suhu 37°C.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fraga GP, Bansal V, Coimbra R. 2010. Transfusion of blood products in trauma: an

- update. *The Journal of Medicine*.
2. Makroo RN, Walia R, Bhatia A, Gupta R. 2011. Massive transfusion: where are we now?. *Apollo Medicine*. p53-56.
3. Boffard KD, Joseph C. 2007. 2007. Fluid Therapy in Trauma. *Hahn Perioperative Fluid Therapy*. Chapter 18, p221-232.
4. Hellstern P, Haubelt H. 2002. Indications for plasma in massive transfusion. *Thrombosis Research*. p19-22.
5. Drummond JC. 2006. Hemotherapy and Hemostasis. *Clinical Anesthesia 5th edition*. Chapter 18, p432-437. McGraw-Hill: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Erber WN. 2002. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfusion and Apheresis Science*. p83-92.
7. Sanberg WS, Raines DE. 2008. Anesthesia for liver surgery and transplantation. *Anesthesiology*. p1362.
8. Hinojosa EF, Cabezas FM, Moreno AP, Noval SR. 2011. Treatment alternatives in massive hemorrhage. *Medicine Intensive*.
9. Young PP, Cotton BA, Goodnough LT. 2011. Massive transfusion protocols for patients with substantial hemorrhage. *Transfusion Medicine Review*. Vol 25 No 4.
10. Hardy JF. 2004. Physiopathology and clinical management of massive transfusion and hemostatic dysfunction. *Anesthesiology Rounds*.
11. Miller RD. 2009. Transfusion Therapy. *Miller's Anesthesia 7th edition*. p1746.
12. Bomanis J. 2008. Development of a massive transfusion protocol. *Transfusion and Apheresis Science*. p61.
13. Mackenzie CF. 2007. Transfusion of Red Cells and Blood Components in Stressed, Trauma, and Critical Care Patients. *Hahn Perioperative Fluid Therapy*. Chapter 22, p289-315.