

## TINJAUAN PUSTAKA

### Protokol Transfusi Masif pada Obstetrik

Yusmein Uyun, Bhirowo Yudo Pratomo, Agung Diky Hernawan

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

#### ABSTRAK

Akses masyarakat dunia terhadap darah yang aman sangat terbatas. Hanya sekitar 30% negara-negara di dunia yang mempunyai pelayanan transfusi yang menyeluruh di negaranya. Sementara itu, transfusi masif mempunyai angka survival yang rendah dengan mortalitas sekitar 45-67%. Usia pasien, durasi dan beratnya syok, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), dan jumlah darah yang ditransfusikan mempengaruhi keluaran pasien tersebut. Koagulopati memiliki angka mortalitas tinggi dalam 4-6 hari paska perawatan rumah sakit. Pasien-pasien di bidang obstetrik dan ginekologi banyak yang berpotensi memerlukan transfusi darah. Seksio sesaria (SC) dan histerektomi adalah dua tindakan bedah obstetrik yang sering dan berpotensi perdarahan sehingga memerlukan transfusi darah. Kondisi lainnya adalah perdarahan postpartum, placenta previa, dan ruptur kehamilan ektopik. Perdarahan di bidang obstetrik masih merupakan penyebab kematian ibu yang tinggi di Indonesia.

**Kata kunci:** protokol transfusi massif; transfusi obstetrik

#### ABSTRACT

World population's access to safe blood is limited. Only 30% of countries in the world have comprehensive transfusion services in their countries. Meanwhile, massive transfusion therapy has poor survival rate with mortality rate of about 45-67%. The patient's age, duration and severity of shock, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), and the amount of blood transfused affect the final outcome. Coagulopathy has a high mortality rate within 4-6 days after hospitalization. Many obstetrics and gynecology patients have the potential to require blood transfusions. Cesarean section (SC) and hysterectomy are two of the surgical procedures that are frequent and potentially bleeding, requiring blood transfusion. Other conditions are postpartum hemorrhage, placenta previa, and ruptured ectopic pregnancy. Bleeding in the obstetric field is still a highest cause of maternal death in Indonesia.

**Keywords:** massive transfusion protocol; obstetric transfusion

#### PENDAHULUAN

Berdasarkan survei yang dilakukan oleh *American Society of Anesthesiologists*, pasien di rumah sakit sebagian besar menerima produk darah pada periode perioperatif. Untuk itulah, dokter anestesi harus mengetahui implikasi dan komplikasi yang terjadi akibat transfusi darah dan harus menjadi pemimpin dalam pemberian transfusi di rumah sakit.<sup>1</sup>

Perdarahan yang tidak terkontrol dan membutuhkan transfusi masif sering terjadi pada operasi mayor dan trauma yang menjadi salah satu

penyebab kematian.<sup>2,3</sup> Transfusi masif mempunyai angka *survival* yang rendah dengan mortalitas sekitar 45-67%. Usia pasien, durasi dan beratnya syok, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), dan jumlah darah yang ditransfusikan mempengaruhi keluaran pasien.<sup>4</sup> Koagulopati memiliki angka mortalitas tinggi dalam 4-6 hari paska perawatan di rumah sakit.<sup>5</sup>

Peningkatan mortalitas berhubungan dengan jumlah *Packed Red Blood Cell Concentrates* (PRC)<sup>6</sup> namun morbiditas dan mortalitas yang cenderung tinggi bukan karena besarnya volume yang

dimasukkan tetapi dalam banyak kasus karena trauma awal dan kerusakan organ dan jaringan sekunder karena perdarahan dan hipovolemi.<sup>3</sup>

Pasien-pasien di bidang obstetrik dan ginekologi banyak yang berpotensi memerlukan transfusi darah. Seksio cesaria (SC) dan histerektomi adalah dua tindakan bedah obstetrik yang sering dan berpotensi terjadi perdarahan sehingga memerlukan transfusi darah. Kondisi lainnya adalah perdarahan postpartum, *placenta previa*, dan ruptur kehamilan ektopik. Perdarahan di bidang obstetri masih merupakan penyebab kematian ibu yang tinggi di Indonesia.<sup>4</sup>

### DEFINISI

Ada berbagai macam definisi transfusi masif yang dipublikasikan berbagai literatur dan jurnal kedokteran. Pada orang dewasa transfusi masif dapat didefinisikan sebagai transfusi 10 unit atau lebih *Packed Red Cell* (PRC) yang mendekati total volume darah rata-rata orang dewasa dalam 24 jam; atau penggantian 4 unit atau lebih PRC dalam 1 jam dengan tetap mengantisipasi topangan kebutuhan darah yang masih berlangsung; atau penggantian lebih dari 50% total volume darah dalam waktu 3 jam.<sup>8,9</sup>

Transfusi masif di bidang obstetrik biasa dilakukan pada perdarahan *postpartum* berat. Menurut WHO, definisi perdarahan *postpartum* adalah kehilangan darah lebih dari 500 ml selama dan sesudah persalinan atau kehilangan sejumlah darah *postpartum* yang menyebabkan instabilitas hemodinamik; perdarahan *postpartum* berat yaitu kehilangan darah >1000 ml; perdarahan obstetrik masif yaitu kehilangan 50% volume darah sirkulasi <3 jam atau kehilangan darah >150 ml/menit.<sup>10</sup>

### PATOFISIOLOGI

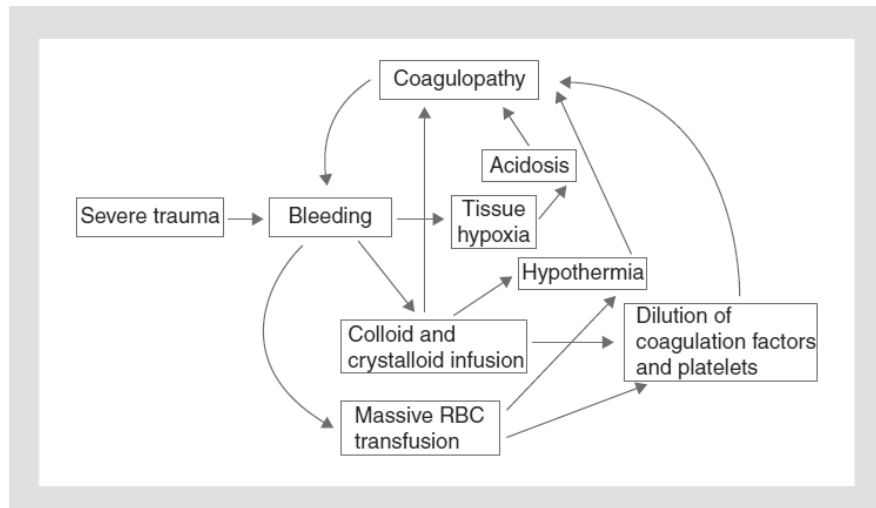
Transfusi diberikan untuk meningkatkan kapasitas pengikatan oksigen dan volume intravaskular. Tujuannya adalah untuk memulihkan/mengembalikan volume intravaskular, *cardiac output*, dan perfusi organ ke level normal. Tambahan distribusi oksigen ke organ dan jaringan hanya dapat ditingkatkan oleh sel darah merah melalui *Whole*

*Blood* atau *Packed Red Blood Cells*. Meningkatkan *oxygen carrying capacity* adalah satu-satunya indikasi nyata untuk transfusi darah.<sup>1</sup>

Kehilangan darah yang masif terjadi terutama pada trauma, operasi yang ekstensif seperti transplantasi organ padat, perbaikan aneurisma, beberapa kondisi obstetric, dan medis lainnya. Perdarahan akan mengakibatkan kompensasi perubahan fisiologis seperti takikardi, vasokonstriksi, aktivasi sitokin dan hormon, dan aktivasi kaskade pembekuan untuk menjaga kehilangan volume darah yang sedang berlangsung. Akibat dari hipoperfusi (syok) adalah asidosis metabolik yang kemudian dapat terjadi hipotermia. Faktor-faktor pembekuan dan fungsi platelet akan turun pada suhu sampai 35°C. Resusitasi pasien dengan kristaloid maupun koloid akan mengakibatkan hemodilusi dan berhubungan dengan dilusi faktor pembekuan, selanjutnya mengeksaserbasi perdarahan yang lebih banyak dan akhirnya terjadi koagulopati. Semua faktor-faktor tersebut akan menghasilkan suatu trias kematian: asidosis, hipotermi dan *on going* koagulopati (lingkaran setan).<sup>3</sup> Perubahan fisiologis pada syok perdarahan: (i) penurunan *cardiac output*, (ii) kerusakan sel akibat hipoksia dengan efek metabolik, (iii) aktivasi kaskade koagulasi dan fibrinolitik, (iv) aktivasi mediator inflamatori dimana menyebabkan kerusakan seluler, (v) kerusakan sel endotelial yang mengaktifasi koagulasi intravaskuler dan menyebabkan koagulasi konsumtif.<sup>5</sup>

Syok menstimulasi koagulopati kompleks dengan melawan fungsi hepatik berupa sintesis faktor koagulasi dan inhibitor, dan klirens dari faktor koagulasi teraktivasi dan produk degradasi fibrinogen dari sirkulasi sistemik oleh hepar. Syok dan trauma meningkatkan terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dimana faktor pembekuan dan trombosit dikonsumsi dalam jumlah banyak pada area luka yang luas.<sup>12</sup>

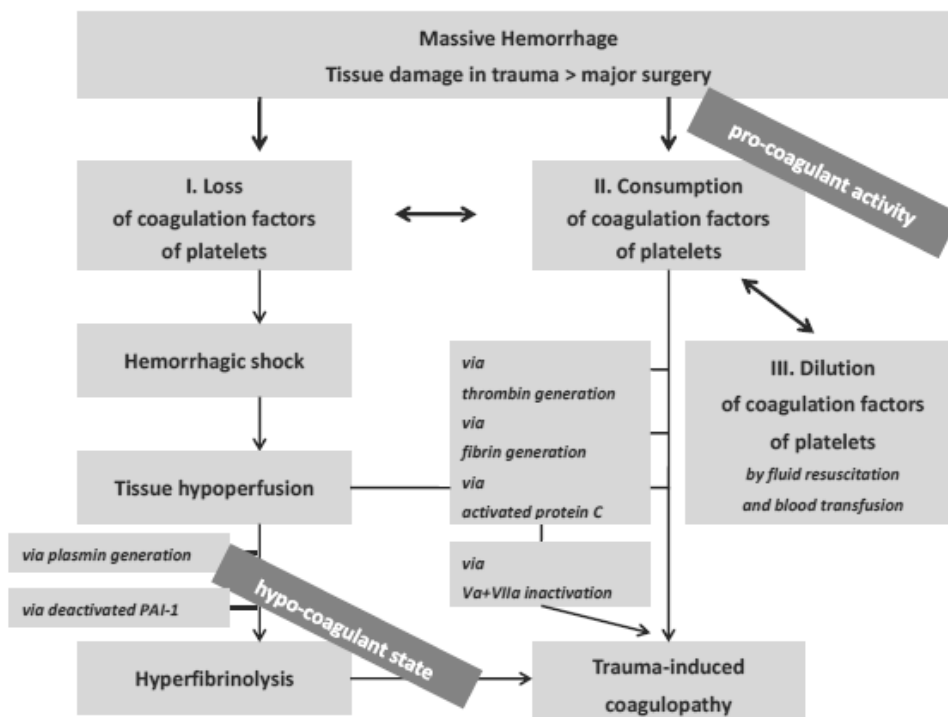
Pada koagulopati traumatik akut, yang terjadi adalah pasien masih dapat membuat thrombin dan koagulasi namun tidak mampu menjaga eksistensinya meskipun sudah diberikan *Fresh Frozen Plasma* (FFP).<sup>5</sup>



Gambar 1. Patogenesis abnormalitas haemostasis pada transfusi masif.<sup>8</sup>

Kehilangan darah yang masif dapat menyebabkan koagulopati. Koagulopati dilusi diakibatkan pemberian cairan kristaloid, koloid, dan RBC yang miskin plasma. Hipotermi diakibatkan pendinginan tubuh karena penggantian darah dengan komponen yang tidak sesuai dengan suhu

tubuh sehingga menyebabkan disfungsi platelet dan koagulopati. Asidosis disebabkan oleh hipovolemia, syok, dan transfusi masif RBC yang berisi *negative base excess* yang juga dapat mengganggu fungsi platelet dan mengakibatkan koagulopati.



Gambar 2. Faktor yang menyebabkan koagulopati pada perdarahan masif.<sup>12</sup>

## 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, menyebabkan vasokonstriksi dan takikardia. 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 dari 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) dalam sel darah merah, sehingga peningkatan P<sub>50</sub> (tekanan parsial oksigen di mana molekul hemoglobin 50% jenuh dengan oksigen dan 50% tak jenuh) merupakan mekanisme penting pertama untuk kompensasi.<sup>33</sup>

Saat terjadi anemia namun dengan volume darah terjaga (hemodilusi isovolemia), terdapat empat mekanisme kompensasi yang menjaga penghantaran oksigen: (1) Peningkatan *cardiac output* (CO). Pada hemodilusi isovolemia, *cardiac output* akan meningkat akibat peningkatan *stroke volume* melalui penurunan *systemic vascular resistance* (SVR) melalui pengurangan viskositas darah dan tonus vaskuler yang terganggu.<sup>33</sup> (2) Redistribusi *cardiac output* (CO). 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 hal yang utama dimana merupakan kompensasi jantung yang sehat akibat anemia. Aliran darah koroner akan meningkat 400-600%. Karena jantung dalam kondisi basal sudah memiliki rasio ekstraksi tinggi (antara 50 dan 70% dibandingkan 30% di sebagian besar jaringan) dan kompensasi utama untuk anemia melibatkan kerja jantung (peningkatan CO), jantung harus mengandalkan redistribusi aliran darah untuk meningkatkan suplai oksigen. Faktor-faktor ini membuat jantung menjadi organ dengan 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 hantaran oksigen akan mengakibatkan cedera miokard.<sup>33</sup> (3) Peningkatan ekstraksi oksigen (ER). Peningkatan rasio ekstraksi oksigen (ER) memainkan peran penting ketika hematokrit (Hct) adaptif 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<sub>2</sub>). Satu penyelidikan menunjukkan bahwa hematokrit menurun sampai 15%, ER akan meningkat 38-60%, dan SvO<sub>2</sub> menurun ≤50-70%.<sup>33</sup> (4) Perubahan afinitas oksigen hemoglobin (Hb). Afinitas hemoglobin terhadap oksigen dijelaskan pada kurva disosiasi oksigen-hemoglobin yang berbentuk sigmoid. Tekanan parsial oksigen di mana molekul hemoglobin 50% jenuh dengan oksigen dan 50% tak jenuh (P<sub>50</sub>). P<sub>50</sub> 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<sub>50</sub>.<sup>33</sup> Ketika kurva bergeser ke kiri seperti hipotermia atau alkalosis, P<sub>50</sub> akan turun. Dengan rendahnya P<sub>50</sub>, molekul hemoglobin lebih sedikit dan membutuhkan tekanan parsial oksigen lebih rendah untuk melepaskan oksigen ke jaringan sehingga molekul hemoglobin tidak melepaskan 50% oksigen sampai tekanan parsial oksigen (PO<sub>2</sub>) lingkungan sekitar kurang dari 27 mmHg tercapai yang membuat gangguan oksigenasi jaringan. Sebaliknya, pergeseran kurva disosiasi oksigen-hemoglobin ke kanan seperti pada peningkatan suhu atau asidosis, menghasilkan peningkatan dari P<sub>50</sub>, penurunan afinitas hemoglobin untuk molekul oksigen, dan pelepasan oksigen ke jaringan di tekanan parsial oksigen yang lebih tinggi.<sup>33</sup>

Ketika anemia berkembang perlahan-lahan, afinitas hemoglobin terhadap oksigen dapat menurun, kurva bergeser ke kanan sebagai akibat dari akumulasi 2,3-DPG dalam sel darah merah. Sintesis tingkat melebihi normal dari 2,3-DPG dimulai pada Hb dari 9 g/dl. Pada tingkat Hb 6,5 pergeseran kurva lebih menonjol. Sel darah merah

yang disimpan di pendingin memiliki 2,3-DPG yang rendah. Penurunan suhu dan pH yang menurun akibat penyimpanan juga mengurangi P50 dari darah yang disimpan.<sup>13</sup>

## PENYEBAB

Angka kematian ibu merupakan parameter penilaian kualitas pelayanan kebidanan dan sebagai indikator tingkat kesejahteraan ibu. Angka kematian obstetrik terbanyak disebabkan oleh perdarahan selama kehamilan dan persalinan. Penyebab perdarahan pada kehamilan yang penting adalah perdarahan *ante partum* dan *post partum*. Perdarahan yang terjadi pada umur kehamilan yang lebih tua setelah melewati trimester III disebut dengan perdarahan *ante partum*. Penyebab utama perdarahan *ante partum* yaitu plasenta previa dan solusio plasenta; penyebab lainnya biasanya pada lesi lokal vagina/ serviks. Sedangkan perdarahan yang terjadi paska persalinan disebut perdarahan *post partum*. Atonia uteri, retensio plasenta, sisa plasenta, dan laserasi traktus genitalia bawah merupakan penyebab sebagian besar perdarahan *post partum*.<sup>11</sup>

## MANAJEMEN

Beberapa keadaan yang membutuhkan transfusi darah masif diantaranya sebagai berikut: (1) kehilangan volume darah dalam waktu 24 jam, (2) kebutuhan transfusi sebesar 20 unit sel darah merah dalam 24 jam,<sup>1,4</sup> (3) kehilangan 50% volume darah dalam waktu 3 jam<sup>5</sup>, (4) kebutuhan transfusi sebesar lebih dari 4 unit sel darah merah dalam 1 jam dalam keadaan perdarahan masih berlanjut, (5) kehilangan darah lebih dari 150 ml/menit dengan

instabilitas hemodinamik<sup>1,9,10</sup>. Kebutuhan untuk dilakukannya protokol transfusi darah masif adalah jika terdapat perdarahan oleh karena sebab medis ataupun surgikal yang mengancam nyawa.<sup>5,7</sup> Definisi di atas mengedepankan pentingnya pengenalan awal kehilangan darah dalam jumlah besar dan kebutuhan untuk mencegah terjadinya syok dan konsekuensi lainnya.<sup>5</sup>

Protokol transfusi masif akan diaktifkan pada keadaan seperti di atas, umumnya setelah transfusi sebanyak 4–10 unit sel darah merah, kemudian diberikan unit FFP dan platelet dalam rasio yang sama. Segera setelah aktivasi protokol transfusi masif, diperlukan kerjasama dengan bank darah untuk menyediakan semua komponen darah untuk fasilitasi resusitasi.<sup>10,11</sup>

Target utama dalam manajemen transfusi masif adalah restorasi volume darah untuk mempertahankan perfusi dan oksigenasi jaringan, dilakukan dengan pemberian cairan kristaloid atau koloid.<sup>2,8</sup> Target kedua adalah mencapai hemostasis dengan cara mengendalikan perdarahan yang bersumber dari operatif dan mengoreksi koagulopati yang disebabkan oleh penggunaan produk darah dalam jumlah besar.<sup>2</sup> Pada keadaan syok hipovolemi, tingkat kematian sangat tinggi oleh karena kegagalan organ dan keadaan koagulasi intravaskular diseminata.<sup>7</sup> Target dan protokol yang dilakukan pada saat aktivasi protokol transfusi masif dapat dilihat pada Tabel 2. Sedangkan algoritma penerapannya dapat dilihat pada Gambar 3. Target-target di bawah ini bertujuan untuk mencegah terjadinya trias lethal, yaitu asidosis, hipotermia, dan koagulopati.

Tabel 2. Target pada protokol transfusi masif<sup>10,11</sup>

Target	Protokol
Restorasi volume yang bersirkulasi	2 jalur intravena besar dengan 14G atau 16G Ambil sampel darah untuk darah rutin dan profil koagulasi Kristaloid atau koloid hangat sebanyak 10-20 ml/kg Pertimbangkan kebutuhan pemasangan monitor invasif: kateter vena sentral dan <i>artery line</i> Pertahankan tekanan darah, target MAP 60 mmHg Ukur keluaran urin Pertimbangkan pemberian awal asam traneksamat pada jam pertama setelah trauma sebesar 1 gram bolus 10 menit <i>Active warming</i> untuk mencegah hipotermia dengan <i>blood warmer</i> dan penghangat eksternal, target suhu inti >35 C
Aktivasi protokol transfusi masif, inisiasi transfusi	Berikan 4 unit sel darah merah, target Hb >8 g/dl Jika golongan darah tidak diketahui, atau transfusi dibutuhkan segera, berikan darah golongan O rhesus negatif.
Lanjutkan transfusi dengan rasio produk darah yang sama	Berikan 5 unit FFP, target PT dan aPTT <1,5x kontrol, target INR <1.5 Berikan platelet, target platelet >50-100x10 <sup>9</sup> /L Berikan <i>cryoprecipitate</i> untuk menggantikan fibrinogen dan faktor VIII, target fibrinogen >1.5 g/l
Kontak konsultan senior	Jika membutuhkan kontrol perdarahan, kontak konsultan bedah dan kebidanan, atau sesuai kasus.
Kontrol perdarahan	Intervensi bedah
Ulang pemeriksaan darah	Jika perdarahan berlanjut, ulang pemeriksaan darah setiap 4 jam, atau setelah pemberian 5 unit sel darah merah, target sama seperti di atas. Periksa elektrolit, untuk kemungkinan hipokalsemia dan hiperkalemia, monitor EKG Periksa analisa gas darah, target pH 7,35-7,45, defisit basa <3 dan laktat <2 mEq/l

Transfusi dalam rasio yang sama pada resusitasi dini telah menjadi pendekatan yang lazim digunakan untuk mencegah atau mengoreksi TIC. Pendekatan dengan menggunakan rasio sel darah merah, *fresh frozen plasma* dan platelet 1:1:1 disebut sebagai *damage control resuscitation*.<sup>4</sup> Masing-masing bertujuan seperti fungsi masing-masing produk darah yang telah disebutkan di atas. Transfusi darah yang dini dapat mengurangi penggunaan cairan kristaloid dalam terapi resusitasi dini, sehingga dapat meminimalkan efek koagulopati dilusional.<sup>7</sup>

Perdarahan kebidanan adalah penyebab utama kematian ibu di Jepang. Selain strategi klinis yang dirancang untuk dicapai hemostasis, transfusi merupakan komponen penting dalam pengelolaan perdarahan masif. Saat ini, protokol transfusi masif (MTP) adalah strategi transfusi terapan yang direkomendasikan untuk manajemen klinis trauma hebat. Perdarahan obstetri mencerminkan trauma berat, MTP dengan rasio FFP:RBC menyerupai persiapan yang digunakan untuk trauma mungkin bermanfaat untuk perdarahan obstetrik. Oleh

karena itu, dalam penyelidikan ini, terdapat tinjauan literatur sistematis tentang rasio RBC untuk FFP digunakan dalam terapi transfusi untuk perdarahan obstetrik.<sup>18</sup>

Tiga pedoman untuk perdarahan obstetrik dikeluarkan oleh tiga perhimpunan yang berbeda. *American College of Obstetrician and Gynaecologists* (ACOG) merekomendasikan transfusi dini dan agresif di RBC: FFP: rasio PC 1: 1: 1. Dengan tidak memungkiri terapi yang mengikuti MTP berpotensi mengakibatkan koagulopati, hipotermia, asidosis, dan semua kondisi yang secara signifikan meningkatkan kemungkinan kematian pasien. Meski tidak terbukti secara definitif untuk perdarahan obstetrik, kesamaan antara klinis perdarahan traumatis dan obstetrik sehingga menyimpulkan bahwa MTP digunakan selama perdarahan traumatis bisa efektif dalam pengaturan perdarahan obstetrik.<sup>18</sup>

Sedangkan *Royal College of Obstetricians dan Gynaecologists* (RCOG) merekomendasikan 12-15 ml/kg FFP untuk setiap 6 unit RBC. Selanjutnya, jumlah FFP selanjutnya harus didasarkan pada hasil uji koagulasi, dengan merujuk waktu protrombin (PT) dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT). Target pedoman untuk PT dan APTT adalah 1,5 kali normal, dan 150 mg/dl atau lebih tinggi untuk fibrinogen. Lebih lanjut menyatakan bahwa baik jumlah darah maupun tes koagulasi (PT, APTT, fibrinogen) harus dilakukan secara teratur selama perdarahan persisten. Pedoman ini selanjutnya merekomendasikan pemberian *cryoprecipitate* sebagai dua set 5 unit, sambil mempertahankan fibrinogen pada tingkat 150 mg/dl.<sup>18</sup>

Sementara itu, *Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG)*, *Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG)* mengeluarkan pedoman yang menyatakan bahwa pendarahan obstetrik dapat dengan mudah dikonversi untuk koagulasi intravaskular diseminata (DIC), sehingga FFP harus diberikan selain PRBC. Itu lebih lanjut menyatakan bahwa wanita hamil rentan terhadap hiperkoagulasi dan konsumsi faktor koagulasi yang berlebihan, yang berarti faktor koagulasi yang telah dikonsumsi perlu ditambah. Mengenai RBC, pedoman ini menyediakan formula untuk menghitung kadar hemoglobin (Hb), suatu pengukuran yang diharapkan meningkat

setelah pemberian RBC. Untuk FFP, pedoman ini merekomendasikan agar transfusi diberikan untuk mencapai tingkat fibrinogen 150 mg/dl.<sup>18</sup>

## KOMPLIKASI

Perdarahan obstetrik masif menimbulkan beberapa komplikasi. Pertama, timbulnya hipotermi. Pemberian atau penggantian secara cepat darah dan cairan secara langsung dari lemari pendingin penyimpanan bisa menurunkan suhu tubuh secara signifikan.<sup>6</sup> Pemberian satu unit PRC pada suhu 4°C akan menurunkan temperatur pusat sekitar 0,25°C pada pasien 70 kg.<sup>7</sup>

Disritmia dapat dilihat pada temperatur 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 akan terganggu (sebagai konsekuensi vasokonstriksi dan pergeseran ke kiri kurva disosiasi oksigen-hemoglobin (O<sub>2</sub>-Hb)), dan berkembang menjadi asidosis metabolik. Menggigil pada fase bangun akan meningkatkan konsumsi oksigen 400%.<sup>7</sup>

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.<sup>1</sup> Jika terjadi bukti hipotermia, setiap usaha harus dibuat untuk menghangatkan darah dan cairan intravena selama transfusi volume besar.<sup>7</sup>

Kedua, perubahan asam basa. Asidosis merupakan tanda perfusi dan oksigenasi jaringan yang buruk. Hal ini diperburuk oleh produk darah yang memiliki pH rendah dan PRC dengan pH 7,0-6,5. Meskipun asidosis meningkatkan kandungan O<sub>2</sub> dari hemoglobin, asidosis menyebabkan edema jaringan, menurunnya difusi O<sub>2</sub> dan mengganggu fungsi mitokondria. Pada pH 7,0 terjadi penurunan aktivitas rVIIa sebesar 90%. Pemberian bikarbonat tidak dapat memperbaiki gangguan koagulasi.<sup>7</sup>

Penambahan citrate-phosphate-dextrose (CPD) pada satu unit kantong darah, pH akan menurun 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 dari produksi CO<sub>2</sub> yang secara cepat akan tereliminasi selama transfusi.<sup>7</sup>

Infus secara cepat darah simpanan yang bersifat asam yang dapat menyebabkan asidosis metabolik masih menjadi perdebatan. Selama penyimpanan darah, metabolisme sel darah merah menghasilkan asam yang sedikit namun dapat mengurangi pH secara signifikan.<sup>6</sup> Jika liver adekuat perfusinya, sitrat dari CPD akan dimetabolisme menjadi bikarbonat dan gangguan asam basa akan terkoreksi.<sup>7</sup>

Saat asidosis terjadi setelah transfusi masif, dianggap merupakan hasil penanganan hipovolemia yang inadeguat, perfusi yang buruk, dan inadeguat oksigenasi jaringan, daripada efek transfusi<sup>6,10</sup> sehingga manajemennya di bawah kondisi normal, tubuh dapat dengan mudah menetralkan beban asam dari transfusi dan penggunaan rutin bikarbonat atau agen alkalinisasi yang lain yang diberikan berdasarkan pada jumlah unit yang ditransfusi tidak diperlukan.<sup>7</sup>

Ketiga, *overload* cairan. *Overload* cairan terjadi jika darah atau cairan yang ditransfusikan terlalu cepat untuk mengkompensasi redistribusi cairan.<sup>10</sup>

Keempat, koagulopati dilusional. Pemberian volume yang banyak pada defisiensi trombosit dan faktor pembekuan akan mengakibatkan koagulopati sebagai konsekuensi dari dilusi. Sekarang ini pada prakteknya, pasien yang mendapatkan PRC dengan jumlah plasma residual yang sedikit, defisiensi faktor akan terjadi sebelum trombositopenia. Koagulopati pada trauma masif secara utamanya berhubungan dengan trombositopenia dan hipofibrinogenemia, penggunaan plasma, dan trombosit dalam 7 hari penyimpanan sesuai digunakan pada kejadian trauma.<sup>5</sup>

Koagulopati akibat perdarahan masif 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 trombosit <50.000 dan fibrinogen <0,5-1 g/l. Fibrinolisis dan disfungsi trombosit terjadi paling awal.<sup>15</sup>

Dilusi isovolemik volume besar, secara signifikan mendilusi fibrinogen, faktor II, V, VIII, dan trombosit, setelah pemberian pengganti volume sebesar 140%, 200-230%, dan 230% (misal 1,4; 2; dan 2,3 volume darah).

Keputusan pemberian FFP atau trombosit tergantung pada klinis dan laboratoris terjadinya koagulopati, atau pada kehilangan darah yang cepat dan masih berlangsung. Pada trauma, PT/*international normalized ratio* (INR) menunjukkan defisiensi faktor yang lebih sensitif 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.<sup>13</sup>

Pada pasien dengan koagulopati preoperasi (konsumsi aspirin, obat antitrombosit, hemophilia), trauma mayor dan atau kehilangan darah, akan menginisiasi kaskade abnormalitas koagulasi, termasuk koagulopati konsumtif dari hipoperfusi jaringan sebagai manifestasi peningkatan kadar protein C sehingga pemberian sejumlah besar darah (misal 6-10 unit PRC) akan menambah kondisi koagulopati.<sup>13</sup>

Koagulopati ini disebabkan kombinasi beberapa faktor, yang paling penting adalah volume darah yang diberikan dan durasi hipotensi atau hipoperfusi. Pasien yang perfusinya bagus dan tidak hipotensi dalam jangka lama (misal 1 jam), dapat mentoleransi *multiple* unit darah tanpa berkembang menjadi koagulopati. Pasien yang hipotensi dan mendapat sejumlah unit darah dapat terjadi koagulopati seperti DIC dan dilusi faktor koagulasi dari bank darah yang tersimpan.<sup>13</sup>

Saat perdarahan, diagnosis banding pada pasien tanpa koagulopati preoperasi (misal hemophilia) adalah trombositopenia dilusional, 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.<sup>13</sup>



Kelima, *Disseminated intravascular coagulation (DIC)*. DIC adalah aktivasi abnormal dari koagulasi dan sistem fibrinolitik menghasilkan konsumsi faktor koagulasi dan trombosit. DIC bisa terjadi selama perjalanan transfusi masif, walaupun penyebabnya seringnya berkaitan dengan faktor yang mendasari pada transfusi seperti syok hipovolemik, trauma atau komplikasi obstetrik daripada reaksi transfusi itu sendiri. Manajemen perawatan harus difokuskan pada mengoreksi penyebab yang mendasari dan saat mengoreksi permasalahan koagulasi.<sup>7</sup>

Keenam, hiperkalemia. Selama penyimpanan, kalium akan keluar dari PRC, untuk menjaga netralitas elektrokimiawi. Konsentrasi kalium mencapai 19-35 mEq/l pada darah yang tersimpan 21 hari serta akan meningkat semakin lama masa simpannya.<sup>6</sup> Sangat berisiko jika darah ini diberikan secara cepat. Hanya terdapat 20-60 ml plasma pada PRC, yang memungkinkan transfusi dengan kecepatan 500-1000 ml/menit. Pada kecepatan ini, hiperkalemia dan intraoperatif *arrest* akan terjadi. Transfusi seharusnya diberikan darah yang tersimpan <8 hari, reduksi plasma, atau PRC jika transfusi cepat (>10-15 ml/kg per 2 jam).<sup>10</sup>

Pencegahannya dengan menggunakan darah paling segar yang tersedia di bank darah yang usia penyimpanannya kurang dari 7 hari.<sup>7</sup>

Ketujuh, penurunan kapasitas membawa oksigen (penurunan 2,3 DPG). Adanya 2,3 DPG (diphosphoglycerate) dalam darah memfasilitasi pelepasan oksigen dari molekul haemoglobin ke jaringan.<sup>7</sup> Penyimpanan PRC berhubungan dengan penurunan ATP intraseluler dan 2,3 diphosphoglycerate (2,3-DPG) secara signifikan yang akan terjadi pergeseran kurva disosiasi O<sub>2</sub>-Hb ke kiri. Transfusi akan menurunkan 2,3 DPG dan kembali normal dalam 12-24 jam.<sup>10</sup> Namun sekarang tingkat penyimpanan 2,3 DPG di darah yang tersimpan sudah terpelihara baik dengan larutan aditif antikoagulan modern.<sup>7</sup>

Kedelapan, intoksikasi sitrat. Toksisitas sitrat merupakan masalah yang langka, tetapi cenderung terjadi selama perjalanan transfusi masif.<sup>6</sup> Sitrat merupakan pengikat kalsium, dosis yang berlebihan selama transfusi masif mengakibatkan penurunan ion kalsium yang terionisasi.<sup>3,7</sup>

Sitrat normalnya dimetabolisme di liver dan penurunan kalsium terionisasi seharusnya tidak terjadi kecuali jika kecepatan transfusi melebihi 1 ml/kg/menit atau sekitar 1 unit darah tiap 5 menit pada rata-rata dewasa. Sitrat paling banyak pada pemberian FFP dibandingkan PRC. Gangguan fungsi liver atau perfusi akan menurunkan kecepatan ambang berkembangnya intoksikasi sitrat.

Hipokalsemia, utamanya kombinasi dengan hipotermia dan asidosis, dapat menyebabkan reduksi *cardiac output*, bradikardia, dan dysrhythmia lainnya menyebabkan perfusi jaringan menurun bahkan pada kondisi resusitasi volume cairan adekuat.<sup>7</sup> Tandanya berupa hipotensi, tekanan nadi memendek, peningkatan tekanan intraventrikuler diastolik akhir dan tekanan vena sentral, pemanjangan interval QT, pelebaran kompleks QRS, dan pendataran gelombang T.<sup>13</sup> Tanda yang lain adalah iritabilitas neuromuskular mulai dari parestesi sampai tetani dan kejang serta dapat menambah blokade neuromuskular saat diberikan obat pelumpuh otot non-depolarisasi.

Setelah transfusi, sitrat sebagai antikoagulan biasanya secara cepat dimetabolisme menjadi bikarbonat sehingga tidak perlu usaha untuk menetralkan beban asam dari transfusi karena sitrat hanya sedikit di PRC. Penggunaan garam kalsium seperti *calcium chloride*, tidak direkomendasikan akan tetapi dapat dipertimbangkan pemakaiannya jika ada bukti klinis dan kimiawi penurunan kalsium terionisasi.<sup>7</sup>

Kesembilan, mikroagregasi. Mikroagregat terbentuk dari sel darah putih dan trombosit pada stok darah yang tersimpan<sup>6</sup> dan terjadi pada hari ke-2 sampai ke-5 penyimpanan dan setelah 10 hari akan beragregasi yang lebih besar berisi fibrin, penurunan sel darah putih, dan trombosit.

Mikroagregasi diduga dalam pathogenesis insufisiensi pulmonal dan ARDS setelah transfusi masif.<sup>6</sup> Namun, gangguan fisiologis penyerta (hipotensi, sepsis, kerusakan jaringan) mungkin adalah penyebab sebenarnya.<sup>13</sup> Manajemennya dengan menggunakan filter untuk menyingkirkan mikroagregat, namun belum bisa dipastikan buktinya secara ilmiah.<sup>7</sup>

Kesepuluh, kegagalan organ multi sistem. Mengganggu 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 ditrasfusikan.<sup>4</sup>

Salah satu hal yang penting adalah perubahan permukaan eritrosit yang mengakibatkan menurunnya survival, menurunnya *oxygen delivery* 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.<sup>3</sup>

Kesebelas, immunosupresi yang terinduksi transfusi. Transfusi darah berhubungan dengan allosensitisasi, immunosupresi, 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*.<sup>3</sup>

Keduabelas, perdarahan yang menetap dan perdarahan mikrovaskular. Walaupun telah dilakukan penggantian faktor koagulasi yang tepat, kegagalan hemostasis dengan kehilangan darah yang menetap dapat terjadi yang bermanifestasi sebagai perdarahan mikrovaskuler atau perdarahan menetap dari tempat pembedahan.

## KESIMPULAN

Transfusi memiliki banyak efek samping. Mulai dari kontaminasi bakteri, TRALI, reaksi transfusi, hingga kematian. Kondisi awal pasien merupakan dasar untuk memberikan suatu terapi transfusi. Ada beberapa rekomendasi dalam pemberian terapi transfusi tersebut. Banyak hal yang harus diperhatikan sebelum/ sesudah melakukan transfusi, mulai dari proses penyimpanan, tes yang harus dilakukan, hingga saat pelaksanaan terapi, dan monitoring sesudah transfusi.

Semua transfusi membutuhkan *informed consent*. Karena transfusi memiliki risiko tinggi hingga dapat menyebabkan perburukan pada

pasien. Teknologi dan pengembangan transfusi terus dilakukan untuk memperbaiki kualitas transfusi dan memperbanyak alternatif untuk memberikan transfusi. Namun semuanya itu memiliki risiko masing-masing sehingga *informed consent* penting untuk dilakukan.

Pemberian komponen darah sebagai cara mengatasi perdarahan masif sebaiknya dilakukan secara tepat dengan mengedepankan volume serta kerja sama tim dengan tidak melupakan evaluasi secara ketat baik secara klinis dan kimiawi akibat komplikasi dari terapi yang diberikan mengingat komplikasi-komplikasi yang terjadi dapat memperburuk kondisi pasien dan meningkatkan mortalitasnya.

Transfusi masif dibidang obstetri mungkin dilakukan pada perdarahan *postpartum* berat. Menurut WHO, definisi perdarahan *postpartum* adalah kehilangan darah lebih dari 500 mL selama dan sesudah persalinan atau kehilangan sejumlah darah *postpartum* yang menyebabkan instabilitas hemodinamik; perdarahan *postpartum* berat yaitu kehilangan darah >1000 ml; perdarahan obstetrik masif yaitu kehilangan 50% volume darah sirkulasi <3 jam atau kehilangan darah >150 ml/menit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Miller, Ronald D. 2015. *Miller's Anesthesia Eighth Edition*. Chapter 61: Patient Blood Management: Transfusion Therapy. Churchill Livingstone. p.1830 – 1867
2. Hardy, J.F., 2004. *Pysiopathology and clinical management of massive transfusion and hemostatic dysfunction*. Anesthesiology rounds
3. Makroo, R.N., Walia, R., Bhatia, A., Gupta, R., 2011. *Massive transfusion: Where are we now?*. Apollo Medicine. P.53-56
4. N.Margarita Rehatta. *Anestesiologi dan Terapi Intensif*. Edisi 1. Elizeus Hanindito. Jakarta; Gramedia Pustaka Utama, 2019; Hal 596-603
5. Erber, W.N., 2002. *Massive Blood Transfusion in the Elective Surgical Setting*. *Transfusion and Apheresis Science*. P. 83-92.
6. Seghatchian, J., Samama, M.M., 2012. *What is happening? Massive transfusion: An overview of the main characteristics and potential risks*

- 
- associated with substances used for correction of a coagulopathy. *Transfusion and Apheresis Science* 47. 235–243
7. Fraga, G.P., Bansal, V., Coimbra, R., 2010. Transfusion of blood products in trauma: an update. *The journal of medicine*.
  8. Chisakuta, A., 1997. Adverse Effects of Transfusion - section 7. *The Clinical Use of Blood in General Medicine, Obstetrics, Paediatrics, Surgery & Anaesthesia, Trauma & Burns*. World Health Organization.
  9. Pham HP and Shaz BH. Update on massive transfusion. *British Journal of Anaesthesia* 12/2013; 111 Suppl 1(S1):171-182.
  10. Usi Sukorini., Teguh Triyono., Titien Budhiaty. 2017. Transfusi Darah Di Bidang Obstetri. Bagian Patologi Klinik Fk Ugm/Unit Pelayanan Transfusi Darah Instalasi Laboratorium Klinik Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta
  11. Londok Thm, Lengkong Ra, Suparman E. Karakteristik Perdarahan Antepartum Dan Perdarahan Postpartum. *Jurnal E-Biomedik (Ebm)*. 2013 Maret. Hal: 614-620
  12. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management. *An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* 2015; 122:241–00
  13. Hellstern, P., Haubelt, H., 2002. Indications for plasma in massive transfusion. *Thrombosis research*. p. 19-22.
  14. Andreas Meißner and Peter Schlenke. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother, Apr 2012; 39(2):73-84*.
  15. Drummond, J.C., 2006. *Clinical Anesthesia* 5<sup>th</sup>ed. Chapter 18: Hemotherapy and Hemostasis. McGraw-Hill: *Lippincott Williams & Wilkinns*. p. 432-437.
  16. Sanberg, W.S., Raines, D.E., 2008. Chapter 56: Anesthesia for liver surgery and transplantation. *Anesthesiology*, p. 1362
  17. Hinojosa, E.F., Cabezas, F.M., Moreno, A.P., Noval, S.R., 2011. Treatment alternatives in massive hemorrhage. *Medicine intensive*.
  18. Hiroaki. T., Shigetaka. M. A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. (2017) 715-718
-