



KEGAWATAN PADA REAKSI TRANSFUSI

Hendrata Erry Andisari

Divisi Rematologi- Imunologi Sub Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Hang Tuah/ Rumkital Dr Ramelan Surabaya

Abstrak

Reaksi tranfusi dapat dibedakan antara yang dimediasi imun dan tidak dimediasi imun. Keduanya dapat terjadi segera maupun reaksinya bisa lambat. Reaksi tranfusi yang dimediasi imun biasanya terjadi akibat aloantibodi setelah terekspose dengan antigen asing seperti kehamilan, tranfusi atau transplantasi. Kontaminan leukosit dapat menyebabkan aloimmunisasi, transmisi dari penyakit menular, TRALI dan imunomodulasi. Dengan pelatihan yang tepat untuk mengenali tanda dan gejala reaksi transfusi, komplikasi yang muncul akibat transfusi dapat dihindari. Diketahuinya penyebab sebagian besar reaksi transfusi bersifat klerikal sehingga dilakukan usaha untuk mencegah kesalahan klerikal sepanjang proses transfusi. Eksklusi kontaminan leukosit dari darah dan produk darah dapat mengurangi insiden FNHTR, aloimunisasi, dan imunosupresi. Filtrasi darah dan produk darah sebelum penyimpanan dapat menjadi cara yang efektif untuk mengatasi masalah tersebut terkait kontaminasi leukosit. Jika protokol transfusi yang tepat serta prosedur operasional standar diikuti, maka insiden reaksi transfusi dapat sangat menurun.

Kata kunci: transfusi, reaksi, gawat darurat

Latar Belakang

Transfusi darah dapat bermanfaat dan berisiko bagi resipien. Kadang, resipien transfusi darah atau komponen darah dapat mengalami reaksi berat akibat tranfusi. Karena risiko morbiditas dan mortalitas terkait terapi transfusi, maka transfusi ditunda sampai keputusan dibuat bahwa transfusi memang benar-benar dibutuhkan. Transfusi dengan reaksi berat yang dialami oleh sejumlah resipien darah dan komponen darah dapat disebabkan oleh berbagai hal. Demam, kekakuan, dan dispneu adalah manifestasi yang paling sering ditemukan pada reaksi ini; dimediasi oleh sitokin, *biological response mediator* (BRM),



komplemen, atau endotoksin. Hipotensi dengan atau tanpa urtikaria atau eritema dapat menjadi gambaran khas dari reaksi yang dimediasi bradikinin (1).

Untuk mencegah kejadian yang berpotensi mengancam nyawa tersebut, staf di klinik, perawat, dan petugas laboratorium harus mengerti berbagai tipe reaksi transfusi. Setiap bank darah dan layanan transfusi harus memiliki sistem untuk deteksi, pelaporan, dan evaluasi terhadap dugaan komplikasi transfusi. Pada kecurigaan adanya reaksi transfusi, mereka yang bertanggung jawab terhadap transfusi harus menginformasikan kepada dokter yang meminta transfusi dan layanan transfusi sesegera mungkin. Setiap reaksi transfusi harus diselidiki dengan tepat dan transfusi tidak boleh dilanjutkan sebelum penyelidikan selesai. Kejadian fatal akibat transfusi diperkirakan sekitar 1 per 1 juta unit yang ditransfusikan, namun reaksi berat akibat transfusi darah atau komponen darah diperkirakan sekitar 1 setiap 200 transfusi (2). *The U.S. Food and Drug Administration (FDA)* melaporkan data komplikasi fatal karena transfusi pada tahun 2010 (Tabel 1) (3). Penyebab reaksi transfusi yang fatal mencakup salah identifikasi pasien, salah memberi label sampel darah, kesalahan pada catatan laboratorium, salah penentuan golongan darah, dan salah skrining atau reaksi silang antibodi. Penyebab khas kematian akibat transfusi adalah hemolisis akut akibat inkompatibilitas ABO, edema paru akut, kontaminasi bakteri, reaksi transfusi tipe lambat, anafilaksis, hemolisis eksternal, dan *transfusion-associated graft-versus-host-disease (TA-GVHD)* (2).

Tabel 1 Data komplikasi fatal karena transfusi pada tahun 2010 *The U.S. Food and Drug Administration (FDA)* (3)

Komplikasi	Jumlah	%
TRALI	145	47
<i>Non-ABO hemolytic transfusion reaction</i>	47	15
TACO	37	12
Infeksi Mikrobial	35	11
<i>ABO hemolytic transfusion reaction</i>	28	9
Anaphylactic	11	4
Lainnya	4	1
Total	307	100



Gejala Klinis dan Jenis Reaksi Tranfusi

Reaksi transfusi dapat dibagi menjadi yang dimediasi imun dan tidak dimediasi imun, serta dapat dikategorikan menjadi tipe segera dan tipe lambat (Tabel 2). Ahli transfusi harus mampu mengenali terjadinya reaksi transfusi. Gejala dan tanda dari komplikasi transfusi dapat berhubungan dengan lebih dari satu tipe reaksi, semakin cepat pengenalan dan evaluasi dilakukan , maka keluarannya akan semakin baik. Reaksi transfusi dapat terjadi akut (segera atau <24 jam) atau lambat (>24 jam). Gejala dan tanda seseorang dengan reaksi transfusi antara lain : demam dengan peningkatan suhu $\geq 1^{\circ}\text{C}$ atau $>38^{\circ}\text{C}$, menggigil, distres pernapasan ; wheezing, batuk, sesak sianosis, hipertensi atau hipotensi, nyeri; abdomen, dada, pinggang atau punggung, *infusion site*, manifestasi kulit; urticaria, *rash*, *flushing*, edema, jaundice, hemoglobinuria, mual muntah, perdarahan abnormal, oliguria/anuria (3).

Berbagai tipe reaksi transfusi yang dapat terjadi di antaranya: reaksi transfusi hemolitik (HTR), *transfussion-associated graft-versus-host-disease* (TA-GVHD), hemoglobinuria, purpura pasca transfusi (PTP), demam, *overload* sirkulasi, tromboflebitis, urtikaria, hiperkalemia, edema paru nonkardiogenik, serta reaksi alergi dan anafilaktik. Ahli transfusi harus mengenali tanda dan gejala yang muncul dan bereaksi dengan cepat.



Tabel 2 Tipe Reaksi Tranfusi yang Dimediasi Imun dan Non-Imun (2)

Reaksi Tranfusi yang Dimediasi Imun		Reaksi Tranfusi yang Tidak Dimediasi Imun	
Reaksi Segera	Reaksi Lambat	Reaksi Segera	Reaksi Lambat
IHTR	DHTR	TRBC	Kontaminasi Viral
FNHTR	DSTR	<i>Circulatory overload</i>	Iron Overload
Reaksi Anapilaksis and Anapilaktoid	PTP	<i>Physically & chemically induced transfusion reactions</i>	
Reaksi Alergi	TA-GVHD		
<i>Noncardiogenic pulmonary reactions or TRALI</i>	Alloimmunization Immunosupresi		

IHTR = *Immediate hemolytic transfusion reaction*, F NHTR = *Febrile non hemolytic transfusion reaction*, DHTR = *Delayed hemolytic transfusion reaction*, TRALI= *Transfusion related acute lung injury*, DSTR = *Delayed serological transfusion reaction*, TRBC = *Transfusion related bacteria contamination*, TA-GVHD = *Transfusion associated graft versus host disease*

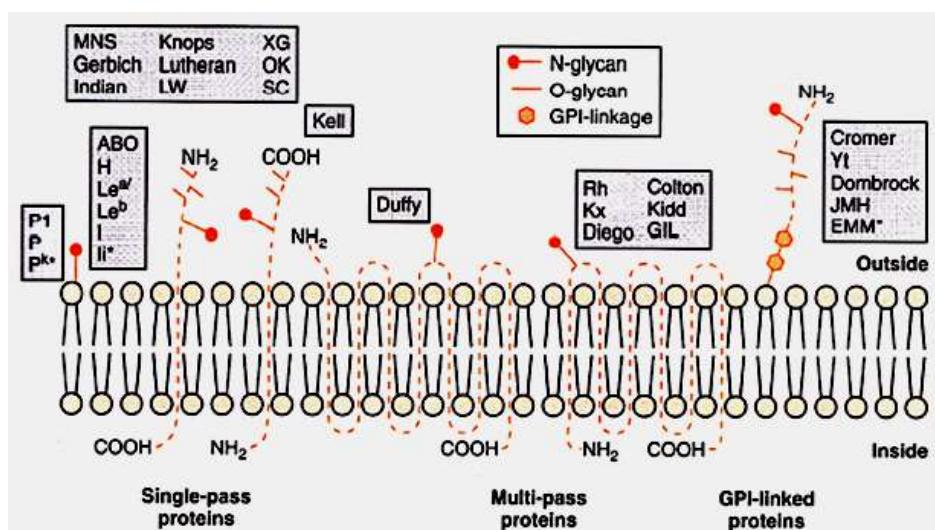
Imunohematologi

Antigen adalah molekul asing yang selanjutnya akan berkombinasi dengan antibodi atau imunoglobulin. Bagian antigen yang nantinya berkombinasi dengan antibodi adalah epitope atau *antigenic determinant*. Sel darah merah, sel darah putih dan platelet memiliki bermacam antigen yang dapat mencetuskan respon imun setelah terekspose transfusi, kehamilan maupun transplantasi. Struktur komponen dari imunoglobulin terdiri dari *heavy chains* dan *light chains*, *constant region* dan *variable regions*, pita disulfida, dan *hinge region*. Terdapat lima tipe imunoglobulin; IgM, IgG, IgA, IgD, dan IgE, kelimanya berbeda menurut struktur *heavy chains*, fungsi, dan peran pada imun respon. Molekul IgM adalah pentamer dengan 10 *antigen-binding site* yang sangat efisien dalam mengaktivasi komplemen protein. IgM diproduksi pertama kali. IgM antibodi biasanya terdeteksi melalui *direct* atau *immediate-spin agglutination test*. IgG memiliki dua *antigen-binding sites* dan merupakan persentase



tertinggi dari konsentrasi total imunoglobulin dalam serum. Antiglobulin test diperlukan bilamana ingin mendeteksi IgG (3).

Imun komplek disebut bila antibodi berikatan dengan antigen. Imun komplek terbentuk in vivo dan akhirnya akan dihancurkan dari tubuh. Imun kompleks yang dilakukan secara in vitro pada laboratorium bertujuan untuk memprediksi reaksi transfusi dari produk darah. Secara tipikal, antigen terdapat pada sel darah, dan antibodi pada serum atau plasma. Para peneliti selama ini telah membedakan 30 macam sistem golongan darah berdasarkan hampir 250 macam antigen pada sel darah merah (gambar 1). Hemaglutinasi adalah dua proses melalui antibodi yang terikat dengan sel darah merah dan formasi kisi dengan sel darah merah yang tersensitisasi. Pasangan atau komplemen alami dari antibodi dengan epitop spesifik menentukan kekuatan dan jumlah reaksi yang ditimbulkan. Imun komplek terjadi bersamaan dengan *attractive forced* yang termasuk didalamnya *electrostatic, hidrogen bonding, hidrophobic bonding*, dan *van der Waals forced* (3).



Gambar 1 Ilustrasi dari Multiple Epitope pada Sel Darah Merah (3)



Gene encoding mengekspresikan HLA yang merupakan bagian dari MHC yang terdapat pada kromosom 6 dan kode untuk klas I (A,B,C), klas II (DR,DQ,DP) dan klas III komplemen protein. HLA antigen mewarisi sebagai haplotipe dan berperan penting dalam mengenali *self* dan *non-self*, mengkoordinasikan imunitas selular dan homoral, dan respon imun terhadap antigen. HLA antibodi menjadi penting sebagai deteksi untuk menghindari rejeki graft pada transfusi maupun transplantasi (3).

Patogenesis

Hemolisis *in vivo* sel darah merah yang mengalami cedera melalui proses imun dapat terjadi intra ataupun ekstravaskuler. Antibodi ABO sangat efisien dalam memfiksasi komplemen setelah sensitiasi sel inkompatibel sehingga dapat mempersipitasi krisis hemolisis intravaskuler. Antibodi lain seperti Kidd, Vel, Tj^a, dan Le^a, juga sangat efisien dalam memfiksasi komplemen sehingga menyebabkan hemolisis intravaskuler. Aktivasi komplemen menyebabkan pelepasan komponen komplemen seperti C3a dan C5a yang bekerja pada sel mast sehingga menyebabkan produksi senyawa vasoaktif seperti serotonin dan histamin yang memediasi tanda klinis serta gejala reaksi transfusi. Jika kaskade komplemen telah lengkap, maka kompleks penyerang membran terbentuk dan menyebabkan lisis sel darah merah (4).

Kompleks antigen-antibodi juga dapat mengaktifkan faktor XII, yang bekerja pada sistem kinin. Hasil produksi bradikinin meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi dilatasi arteriol dan menyebabkan dilatasi arteriol dan terjadilah hipotensi. Hipotensi mengaktifkan sistem saraf simpatis dengan cara menghasilkan katekolamin yang menyebabkan vasokonstriksi di ginjal. Faktor XII dan senyawa tromboplastik yang dihasilkan oleh sel yang mengalami lisis akan mengaktifkan sistem pembekuan intrinsik yang dapat



mempresipitasi koagulasi intravaskuler diseminata (DIC). Hal ini dapat menyebabkan pembentukan trombus yang dapat menimbulkan sumbatan di paru, hati, dan ginjal. Kondisi tersebut pada akhirnya menyebabkan konsumsi faktor koagulasi, produksi produk degradasi fibrin, perdarahan tak terkendali, dan iskemia ginjal. Hemolisis ekstravaskuler menyebabkan dibuangnya sel darah merah dari sirkulasi dan destruksi oleh sel sistem retikuloendoelial di hati dan lien. Antibodi yang sering diimplikasikan pada hemolisis ekstravaskuler adalah anti-Jk^a, anti-Fy^a, dan anti-K. Hemolisis ekstravaskuler adalah krisis hemolitik yang tidak seberat hemolisis intravaskuler karena aktivasi komplemen tidak sempurna dan sel yang tersensitisasi secara perlahan dibuang dari sirkulasi karena mereka bersirkulasi melalui hati dan lien (1,2).

Reaksi Transfusi Hemolitik Segera

Reaksi transfusi hemolitik segera atau *Immediate hemolytic transfusion reaction* (IHTR) terjadi segera setelah transfusi sel darah merah yang tidak kompatibel. Sel darah merah yang ditransfusikan dihancurkan dengan cepat dengan pelepasan hemoglobin dan stroma ke sirkulasi dari sel yang mengalami hemolisis. Penyebab hemolisis biasanya adalah adanya alloantibodi *preformed* yang dihasilkan dari transfusi sebelumnya atau kehamilan. Yang lebih sering, kondisi ini disebabkan oleh antibodi ABO yang muncul secara alami. Jika sel darah merah yang tidak kompatibel ditransfusikan, terbentuklah kompleks antigen-antibodi, yang mengaktifkan komplemen, plasminogen, kinin, dan sistem koagulasi. Hanya sedikit darah inkompatibel yang ditransfusikan untuk mencetuskan gejala dan tanda IHTR yang mengancam. Tanda dan gejala pertama meliputi demam, menggigil, gelisah, nyeri punggung, hemoglobinuria, dispneu, hipotensi, syok, perdarahan tak terkendali, nyeri di tempat infus, mual, kemerahan di wajah, kepala terasa ringan, nyeri substernal,



hemoglobinemia, dan anemia. Reaksi ini adalah akibat dari berbagai sitokin yang dilepaskan meliputi interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor alpha* (TNF-alfa), IL-6, dan IL-8. BRM adalah semua mediator penting untuk respon imun dan inflamasi, dan mereka bersinergi satu sama lain untuk mempersiapkan reaksi yang menyebabkan IHTR(4,5).

Morbiditas dan mortalitas reaksi transfusi hemolitik akut berkorelasi dengan jumlah darah yang ditransfusikan. Tanda dan gejala yang berhubungan dengan IHTR ekstravaskuler relatif ringan dibanding hemolisis intravaskuler dan tidak mengancam nyawa. Pada kedua jenis krisis hemolitik, pasien harus diberi perawatan dan dukungan yang dibutuhkan untuk menghindari atau mengurangi risiko terjadinya DIC, hipotensi, dan gagal ginjal akut (5).

Jika semua prosedur operasional standar (SOP) diikuti dan dijalankan untuk memastikan identifikasi pasien yang tepat, pengambilan sampel, pemberian label dan identifikasi unit, pemeriksaan pasien, dan penanganan serta koreksi transfusi pada pasien langsung di tempat, maka insiden IHTR akan dapat diminimalkan. Reaksi transfusi hemolitik dipikirkan sebagai komplikasi yang jarang dari transfusi platelet. Jika inkompatibilitas ABO minor terjadi seperti adanya antibodi donor terhadap sel darah merah resipien dalam platelet yang inkompatibel plasma, antibodi yang terdapat pada plasma platelet dapat menyebabkan hemolisis akut (6).

Sekali dipikirkan kemungkinan IHTR sebagai penyebab hemolitik, transfusi harus segera dihentikan. Terapi suportif harus segera dilakukan untuk menejemen hipotensi dan menjaga perfusi ginjal. Pemberian cairan kristaloid (10-20 ml/kgBB), termasuk pemberian dopamin dosis rendah, maupun transfusi plasma, platelet dan atau kriopresipitat untuk DIC. Beberapa buku ajar menyarankan menggunakan manitol sebagai diuresis osmotik, namun nilai dan penelitian lebih lanjut tentang intervensi ini belum banyak yang melakukan (5).



Reaksi Transfusi Hemolitik Tipe Lambat

Reaksi transfusi hemolitik tipe lambat atau *Delayed hemolytic transfusion reaction* (DHTR) adalah penghancuran darah atau komponen darah yang ditransfusikan setelah interval dimana resipien menghasilkan respon imun sekunder terhadap antigen asing. Reaksi ini dapat dilihat bersama dengan reaksi transfusi serologis tipe lambat dimana sel darah merah yang ditransfusikan tersensitisasi oleh antibodi yang baru terbentuk tanpa hemolis klinis. Reaksi hemolitik biasanya terjadi 3-10 hari setelah transfusi. Terminologi *delayed serologic tranfusion reaction* (DSTR) didefinisikan bila secara serologi antibodi ditemukan, tanpa adanya bukti klinis adanya percepatan destruksi RBC (7). Berbagai alloantibodi telah diimplikasikan sebagai penyebab DHTR antara lain anti-U, anti-D^b, anti-C^b, Anti-M, anti-P1, dan anti-Jsb (8,9,10,11,12,13).

Manajemen spesifik seringkali tidak diperlukan kecuali bila simptom anemia jelas terlihat. Tindakan untuk mencegah DHTR adalah dengan melakukan anamnesis lengkap yang mencakup transfusi sebelumnya, kehamilan, transplantasi, dan reaksi transfusi. Pemeriksaan golongan darah dan skrining harus dikerjakan pada semua pasien yang mungkin membutuhkan transfusi dan mereka yang sebelumnya pernah ditransfusi. Unit antigen negatif harus diberikan bagi pasien dimana sebelumnya terdeteksi antibodi yang bermakna klinis namun tidak lagi terlihat saat ini (7).

Reaksi Transfusi Febril Non-Hemolitik

Reaksi transfusi febril nonhemolitik atau *Febrile non hemolytic transfusion reaction* (FNHTR) adalah efek samping yang sering ditemukan setelah transfusi darah dan komponen



darah. Sebagian besar reaksi bersifat ringan, namun beberapa di antaranya dapat mengancam nyawa karena kemungkinan terjadinya syok anafilaktik yang berat. Reaksi ini terjadi pada sekitar 0,5% transfusi darah dan komponen darah dengan reduksi leukosit, dan pasien dengan riwayat FNHTR memiliki risiko sekitar 15% untuk mengalami lagi kejadian tersebut. FNHTR terjadi pada sekitar 3-7% pasien yang mendapat transfusi sel darah merah dan pada 20-30% mereka yang mendapat konsentrasi platelet (TC). Reaksi ini merupakan reaksi transfusi yang paling sering terjadi dan dipresipitasi oleh adanya leukoaglutinin dalam plasma resipien. Aloimunisasi biasanya merupakan akibat dari paparan terhadap antigen melalui transfusi sebelumnya, transplantasi jaringan, atau kehamilan. Leukoaglutinin ditujukan langsung terhadap antigen di monosit, granulosit, dan limfosit. Reaksi febril dapat terjadi setelah aktivasi komplemen melalui produksi komponen C5a, yang menginduksi produksi IL-1 oleh makrofag dan monosit. Hipotalamus memulai sintesis prostaglandin, yang mencetuskan efek piogenik IL-1. Reaksi transfusi febril nonhemolitik biasanya menyebabkan peningkatan suhu tubuh 1°C atau lebih terkait transfusi darah atau komponen darah dan tanpa penjelasan lain untuk terjadinya peningkatan suhu tubuh. Oleh karena itu, untuk membuat diagnosis FNHTR, penyebab lain dengan tanda dan gejala serupa harus dieksklusi. Gejala yang ditunjukkan oleh pasien yaitu demam dan hipotensi (2, 14).

Dahulu, leukoaglutinin diduga sebagai faktor utama pada FNHTR, namun kemaknaannya menurun seiring dengan diperkenalkannya alat untuk reduksi leukosit. Kontaminasi sitokin inflamasi pada TC, seperti IL-1, IL-6, IL-8, atau TNF-alfa telah dibuktikan berhubungan dengan alat dalam hal presipitasi reaksi ini. Sitokin tersebut dapat terakumulasi dengan konsentrasi tinggi dalam TC simpan, dan kadarnya bergantung pada keberadaan leukosit kontaminan. Filtrasi TC sebelum penyimpanan dapat secara dramatis mengurangi



jumlah leukosit kontaminan dan sitokin inflamasi. Reaksi transfusi tetap terjadi setelah transfusi TC yang telah direduksi leukosit, sehingga mungkin masih ada patomekanisme lain selain adanya sitokin inflamasi yang berasal dari leukosit, yang juga dapat terlibat dalam FNHTR. Namun, FNHTR telah diidentifikasi sebagai alasan utama dikerjakannya reduksi leukosit secara universal sebelum penyimpanan (15,16).

Manajemen FNHTR adalah menghentikan transfusi segera, simptomatik diberikan antipiretik, atau miperidin bila terdapat kondisi menggigil. Demam maupun menggigil pada kondisi FNHTR bersifat *self-limited*, dan akan menghilang sendiri tanpa terapi apapun (14).

Reaksi Transfusi Alergi

Reaksi akut terhadap konstituen plasma dapat diklasifikasikan menjadi alergi, anafilaktoid, atau anafilaktik. Reaksi alergi terhadap komponen yang tidak diketahui dalam darah donor sering terjadi, biasanya karena alergen dalam plasma donor, atau kadang karena antibodi dari donor yang alergi. Antibodi IgE terfiksasi dengan sel mast dan basofil, yang menyebabkan pelepasan histamin dan amin vasoaktif. Reaksi biasanya ringan yaitu urtikaria, edema, kadang pusing, dan sakit kepala saat atau segera setelah transfusi. Kadang, dapat terjadi dispneu, mengi, dan inkontinensia, menunjukkan spasme otot polos secara menyeluruh. Kadang, anafilaksis juga dapat terjadi. Pada pasien dengan riwayat alergi atau reaksi transfusi alergi, antihistamin dapat diberikan untuk profilaksis tepat sebelum atau pada awal transfusi. Obat tidak boleh dicampur dengan darah. Jika reaksi alergi terjadi, transfusi dihentikan dan diberikan antihistamin untuk mengendalikan kasus yang ringan. Untuk reaksi yang lebih berat, epinefrin harus diberikan. Kortikosteroid kadang dibutuhkan, dan dimulai investigasi terhadap reaksi transfusi. Transfusi lebih lanjut tidak boleh terjadi sampai



investigasi selesai. Dalam reaksi berat, harus diberikan sel darah merah cuci atau beku dengan degliserolisasi (17).

Reaksi Transfusi Anafilaktik

Reaksi anafilaktik jarang terjadi, ditemukan pada pasien dengan defisiensi IgA dan telah memiliki antibodi anti-IgA. Produksi antibodi IgA dapat terjadi setelah imunisasi dari transfusi sebelumnya atau kehamilan, dan sejumlah pasien mungkin memiliki antibodi tersebut tanpa paparan yang diketahui sebelumnya. Defisiensi IgA adalah yang paling sering dari semua defisiensi selektif terhadap imunoglobulin serum. Reaksi transfusi anafilaktik IgA diperkirakan terjadi pada 1 dari 20.000-47.000 transfusi. Tanda dan gejala reaksi ini memiliki onset dramatis dan cepat dan muncul tiba-tiba setelah paparan terhadap protein IgA seringkali sebelum 10 mL plasma dimasukkan. Gejala dapat meliputi mual, kram abdomen, muntah, dan diare. Hipertensi sementara dapat diikuti oleh hipotensi, syok, dan penurunan kesadaran. Tidak adanya demam membedakan reaksi anafilaktik dengan reaksi segera lainnya (18).

Diagnosis reaksi transfusi anafilaktik ditegakkan dengan menunjukkan antibodi IgA dalam serum pasien. *Passive hemagglutination assays* (PHA) dapat digunakan untuk mendeteksi darah plasma yang defisien IgA dimana komponen yang mengandung plasma ditransfusikan untuk mencegah reaksi transfusi anafilaktik pada resipien prospektif yang berisiko karena adanya antibodi IgA. Menghindari paparan terhadap IgA diwajibkan pada pasien yang telah terimunisasi sebelumnya. Jika dicurigai terjadi reaksi anafilaktik, transfusi harus segera dihentikan dan jalur intravena dibiarkan tetap terbuka dengan salin normal.



Epinefrin harus segera diberikan pada semua kasus berat, kortikosteroid, atau keduanya juga dapat diberikan (18).

Reaksi Paru Nonkardiogenik

Reaksi paru nonkardiogenik yang juga dikenal sebagai *transfusion related acute lung injury* (TRALI) jarang terjadi namun merupakan komplikasi yang mengancam nyawa dari suatu terapi transfusi. Gambarannya mirip dengan ARDS namun dengan prognosis yang jauh lebih baik. Dilaporkan angka kematian 5-10%, dibanding 50-60% pada ARDS (19). Reaksi biasanya dimulai 6 jam setelah transfusi dengan tampilan edema paru berat, hipoksemia berat, hipotensi, menggigil, dan demam. Penyebab kardiogenik dan penyebab gangguan respirasi lain harus dieksklusi. Pada sebagian besar kasus, TRALI membaik secara klinis dalam 48-96 jam setelah onset. Kadang TRALI muncul sebagai komplikasi transfusi yang tidak dikenali. Hal ini dapat menyebabkan kesalahan diagnosis berupa *overload sirkulasi* atau yang lebih dikenal dengan *tranfusion-associated circulatory overload* (TACO), sehingga terapi yang diberikan juga tidak sesuai (Tabel 3) (2). Kondisi tersebut dihubungkan dengan berbagai jenis transfusi komponen darah seperti *whole blood*, sel darah merah, TC, dan granulosit, namun tidak demikian halnya dengan derivat plasma. Preparasi imunoglobulin untuk penggunaan intravena belum pernah dilaporkan sebagai penyebab TRALI. Granulosit dan atau antibodi HLA terdapat dalam darah donor, paling sering diimplikasikan sebagai penyebab TRALI. Aloimunisasi terhadap antigen granulosit ditemukan pada sekitar 3% wanita hamil, pada 7,7% donor wanita, dan sampai 78% resipien transfusi granulosit. Antibodi HLA terdeteksi pada 7,8%, 14,6%, dan 26,3% donor dengan masing-masing 0,1-2, dan 3 kehamilan atau lebih. Selama kehamilan, antibodi HLA dapat terdeteksi pada 19,2% wanita



primipara dan sampai 50% pada wanita multipara. Telah ditunjukkan dalam studi terbaru bahwa TRALI dapat pula berhubungan dengan adanya agen *neutrophil-priming* dalam darah simpan. Komplikasi TRALI disebabkan oleh leukoaglutinasi dalam plasma donor yang menyebabkan aglutinasi dan degranulasi leukosit resipien di dalam paru. Gejala respirasi akut muncul, dan ronsen dada menunjukkan pola khas edema paru nonkardiogenik. Ini secara khas merupakan masalah yang berhubungan dengan transfusi granulosit. Dua mekanisme telah diajukan untuk reaksi ini. Pada salah satu dari mekanisme yang diajukan, dikatakan bahwa leukoaglutinin donor dan leukosit resipien menghasilkan agregat leukosit yang terjebak dalam mikrosirkulasi paru, menyebabkan perubahan permeabilitas vaskuler. Pemberian konsentrat granulosit menyebabkan leukoaglutinin resipien mengalami mengagregasi granulosit yang ditransfusikan. Mekanisme kedua yang diajukan melibatkan aktivasi komplemen dan produksi fragmen inflamasi komplemen C3a dan C5a. fragmen komplemen menstimulasi pelepasan histamin dan serotonin dari basofil jaringan dan platelet selain agregasi granulosit secara langsung. Granulosit teragregasi menghasilkan emboli leukosit yang menyumbat dalam sirkulasi mikrovaskuler paru. Meskipun transfusi granulosit direkomendasikan pada pasien neutropenia dengan infeksi bakteri yang tidak berespon terhadap terapi antibiotik, adanya leukoaglutinin pada resipien dapat membuat transfusi tersebut tidak efektif. Resipien transfusi granulosit sering menjadi teraloiimunisasi. Jika leukoaglutinin muncul, tidak boleh diberikan transfusi granulosit kecuali granulosit dikumpulkan dari donor kompatibel HLA dan/atau kompatibel antigen netrofil (19,20,21,22).



Tabel 3 Perbedaan TRALI dengan TACO (2)

	TRALI	TACO
Manifestasi klinis	Sesak, distres nafas, hipoksia, edema paru, demam, takikardi, hipotensi (setelah 6 jam transfusi)	Sesak, distres nafas, hipoksia, orthopnea, hipertensi, distensi vena juguler, CHF
Patofisiologi	<i>Antibody mediated</i> (anti-HLA atau <i>Anti-HNA antibody</i>)	<i>Overload cairan</i>
Rotgen dada dan Laboratorium	Bilateral infiltrat interstitial maupun ruang alveolar, tanpa kardiomegali, tanpa peningkatan BNP	Bilateral infiltrat interstitial dan alveolar, <i>kerley B-lines</i> , efusi pleura, kardiomegali. Elevasi BNP atau ratio BNP post/pre
Terapi	Stop transfusi, <i>suportif care</i> seperti diuretik. Posisikan pasien setengah duduk.	Stop transfusi, <i>suportif care</i> seperti diuretik. Posisikan pasien setengah duduk.
Tranfusi berikutnya	Hindari transfusi dari donor yang dicurigai	Tranfusi produk darah dengan lebih pelan (tranfusi dalam 3-4 jam), pertimbangkan premedikasi diuretik

BNP : *Brain natriuretic peptide*

Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease

Pasien yang mengalami imunosupresi berat, seperti mereka yang menjalani kemoterapi antikanker intensif, berisiko mengalami *engraftment* dan GVHD aksidental saat mereka menjalani transfusi komponen darah, kondisi yang dikenal sebagai TA-GVHD. Untuk mencegah komplikasi ini, rutin untuk mengiradiasi komponen darah sebelum ditransfusikan, meskipun dosis iradiasi minimum yang dibutuhkan masih belum pasti. GVHD biasanya disebabkan oleh limfosit imunokompeten dari transplan sumsum tulang ke pasien imunokompromais. Namun, bahkan limfosit viabel dalam jumlah kecil pada transfusi darah atau komponen darah dapat terbagi secara spontan dan menyebabkan GVHD pada pasien imunosupresi. Pencegahan dengan iradiasi terhadap semua produk darah ditujukan untuk transfusi pada pasien yang demikian. GVHD kadang dapat terjadi pada pasien imunokompeten jika mereka mendapat darah dari donor yang homozigot untuk haplotipe HLA



(biasanya keluarga dekat) dimana pasien tersebut heterozigot. Oleh karena itu dibutuhkan iradiasi preventif jika darah donor diperoleh dari keluarga tingkat pertama. Hal tersebut juga dibutuhkan jika memberi transfusi komponen *HLA-matched*, eksklusi sel punca (23).

Aloimunisasi

Refraktoritas platelet yang muncul dari aloimunisasi HLA adalah komplikasi serius dari terapi transfusi. Sementara transfusi efektif dalam mencegah morbiditas sel sabit, penggunaannya dipersulit oleh tingginya insiden aloimunisasi sel darah merah dan komplikasi terkait transfusi. Risiko aloimunisasi terus meningkat seiring paparan terhadap sel darah merah, dimana 60% orang dewasa yang mendapat transfusi kronis menjadi teraloimunisasi. Lebih lanjut, lebih dari separuh pasien tersebut memiliki antibodi terhadap lebih dari 1 antigen, yang membuat sulit untuk memperoleh darah yang kompatibel, dan menyebabkan DHTR serta kejadian yang kadang mengancam nyawa. Data pendahuluan menunjukkan bahwa aloimunisasi juga meningkatkan kecepatan pembentukan autoantibodi sel darah merah pada penyakit sel sabit. Mekanisme yang mendasari peningkatan insiden aloimunisasi pada pasien tersebut bersifat multifaktorial, namun kurangnya kompatibilitas fenotipe antara darah donor dengan resipien jelas merupakan faktor utama (24).

Dukungan transfusi penting pada tatalaksana pasien dengan gangguan hematologi dan keganasan. Banyak pasien yang membutuhkan transfusi darah dalam perjalanan penyakitnya, dan hampir semua pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi menjadi anemis. Telah diketahui dengan baik bahwa aloimunisasi terhadap antigen sel darah merah yang dihasilkan dari ketidaksesuaian genetik antara donor dengan resipien adalah salah satu risiko transfusi darah. Risiko bergantung kepada paparan antigen asing pada pasien serta



imunogenisitasnya. Jumlah dan frekuensi transfusi serta jenis kelamin, usia, dan penyakit dasar pasien juga dapat mempengaruhi imunisasi. Aloantibodi sel darah merah yang bermakna secara klinis muncul pada lebih dari 30% pasien yang mendapat transfusi multipel dan dapat menjadi masalah besar dalam kasus terapi transfusi jangka panjang. Beberapa peneliti menemukan bahwa aloimunisasi sel darah merah terutama terjadi setelah beberapa transfusi pertama. Antibodi sel darah merah, yang dapat menjadi tak terdeteksi seiring waktu, dapat menyebabkan reaksi transfusi tipe lambat setelah transfusi darah yang tidak kompatibel. Direkomendasikan *matching* fenotipe sel darah merah donor dan resipien untuk menghindari sensitiasi pada populasi pasien yang bergantung pada transfusi kronis (24).

Purpura Pasca Transfusi

Purpura pascatransfusi adalah komplikasi yang terjadi akibat transfusi, yang menyebabkan trombositopenia dramatis secara tiba-tiba yang terjadi dalam 5-10 hari setelah transfusi *whole blood*, sel darah merah, FFP, atau TC. Pasien yang mengalami komplikasi ini telah memiliki antibodi anti-platelet saat kehamilan atau transfusi sebelumnya. Transfusi berikutnya mencetuskan destruksi yang dimediasi imun pada platelet pasien sendiri yang menyebabkan trombositopenia berat dimana kadar platelet sering menurun sampai $<10.000/\mu\text{l}$. Lebih dari 85% kasus yang dilaporkan berhubungan dengan antibodi terhadap aloantigen spesifik platelet HPA-1a, suatu epitop pada glikoprotein (GP) III dari kompleks GPIIb/IIIA. Selain anti-HPA-1a, anti-HPA-1b, -3a/b, -4a, dan -5b kadang ditemukan mencetuskan PTP. PTP bermanifes pada orang dewasa, terutama wanita, dengan perdarahan membran mukosa, epistaksis, perdarahan saluran cerna, dan perdarahan dari saluran kencing. Sembilan persen pasien mengalami perdarahan intrakranial. Pemulihan



platelet spontan terjadi dalam 2 minggu. Sementara itu, pasien dapat diterapi dengan kortikosteroid, pertukaran plasma, imunoglobulin intravena dosis tinggi, dan transfusi platelet negatif PI^{A1}. Patologi pasti tidak diketahui dan telah diajukan beberapa mekanisme. Karena perdarahan yang mengancam nyawa, diagnosis dan terapi tidak boleh tertunda. Terapi terbaik adalah infus IgG intravena. Trombositopenia merupakan penyebab utama morbiditas dan biaya perawatan di rumah sakit setelah transplantasi sumsum tulang. Transfusi platelet pada pasien tersebut sering dipersulit oleh pembentukan antibodi terhadap antigen HLA kelas I pada resipien. Jika pasien tersebut menjadi refrakter terhadap transfusi platelet *HLA-matched*, fenotipe antigen platelet resipien harus diketahui untuk memastikan bahwa platelet donor akan kompatibel secara fenotipe (25).

Daftar Pustaka

1. Cyr M, Eastlund T, Blais Jr. C, Adam A. Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion*. 2001; 41:136-50.
2. Ogedegbe HO. A Review of Immune Mediated transfusion reactions. *Laboratory Medicine*. 2002; 33: 287-93
3. Blaine KD, Howard PR. Immunology: Basic Principles and Application in the Blood Bank. in : Blaine KD, Howard PR, editors. Mosby. Third edition. Florida: Elsevier; 2013.p. 227-41
4. Janatpour KA, Kalmin ND, Jensen HM, Hollnd PV. Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC Tranfusions. *Am j Clin Pathol*. 2008; 129: 276-81
5. Zimring JC, Spitalnik SL, Roback JD, Hillyer CD. Transfusion-induced autoantibodies and differential immunogenicity of blood group antigens: a novel hypothesis. *Transfusion*. 2007; 47: 2189-96
6. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 year's experience. *Tranfusion*. 2000; 40:1207-14
7. Chaudary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic Anemia : From lab to bedside. *Asian J of Tranfusion*. 2004; 8: 5-12
8. Rothman IK, Alter HJ, Strewler GJ. Delayed overhemolytic transfusion reaction due to anti-U antibody. *Transfusion*. 1976;16:357-60.
9. Moheng MC, McCarthy P, Pierce SR. Anti-Dob implicated as the cause of a delayed hemolytic transfusion reaction. *Transfusion*. 1985; 25:44-6.
10. Squires JE, Larison PJ, Charles WT. Adelayed hemolytic transfusion reaction due to antiCob. *Transfusion*. 1985; 25:137-9.



11. Alperin JB, Riglin H, Branch DR. Anti-Mcausing delayed hemolytic transfusion reaction. *Transfusion*. 1983; 23:322-4.
12. Chandeysson PL, Flye MW, Simpkins SM. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-P1 antibody. *Transfusion*. 1981; 21:77-82.
13. Waheed A, Kennedy MS. Delayed hemolytictransfusion reaction caused by anti-Jsb in a Js(a+b+) patient. *Transfusion*. 1982; 22:161-162.
14. Klüter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhem D. Febrileand allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. *Transfusion*. 1999; 39:1179-84.
15. Ogedegbe HO, Renk CM. Strategies forinactivation of viral and bacterial contaminants in blood and blood components. *Lab Med*. 2001; 32(3):156-60.
16. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermftechtel M, Goodenough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion*. 2001;41:997-1000
17. Geiger TL, Howard SC. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? *Tranfus med Rev*. 2007 ;21: 1-12
18. Vasallo RR. Review : IgA anaphylactic transfusion reaction. Part 1. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient product. *Immunohematology*. 2004;20:226-33
19. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion*. 2001;41:317-22.
20. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, Malech HL, Gallin JI, Leitman SF. Alloimmunization after granulocyte transfusions. *Transfusion*. 1996;36:1009-15.
21. Van Buren NL, Stroncek DF, Clay ME, McCullough J, Dalmasso AP. Transfusion-related acute lung injury caused by an NB2 granulocyte-specific antibody in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 1990;30:42-5.
22. Dubois M, Lotze MT, Diamond WJ, Kim YD, Flye MW, Macnamara TE. Pulmonary shunting during leukoagglutinininduced noncardiac pulmonary edema. *JAMA*. 1980;244:2186-9.
23. Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, Chappell RA, Goulder PJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion*. 1993;33:524-9.
24. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*. 1999;39:763-71
25. Kaplan C. Platelet immunology and posttransfusion alloimmunization. *Hématologie*. 1997;3:45-51.