



## HUBUNGAN MASA SIMPAN *PACKED RED CELL* DENGAN KEJADIAN *FEBRILE NON HAEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION (FNHTRs)*

Alamsyah<sup>1)</sup>, Dian Widyaningrum<sup>2)</sup>, Edward KSL<sup>2)</sup>

### *CORRELATION OF DURATION OF PACKED RED CELL STORAGE WITH THE FEBRILE NON HAEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION (FNHTRs) OCCURRENCE*

#### ABSTRACT

**Background:** One of the components of blood cells are often used for transfusions is *Packed Red Cell (PRC)*. Blood components transfusion may continues with rapid or delayed transfusion ractions. The most ransfusion reactions was fever (55%) or heat reaction non hemolytic or febrile non haemolytic transfusion reaction (FNHTRs). The cause of these events is associated with allogenic leucocytes and release of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , Cell-free DNA (cfDNA), histone and influenced by the duration of blood storage.

**Methods:** A cross-sectional study, patients who received a transfusion PRC in Hospital Blood Bank dr. Kariadi Semarang, during 1 January 2015 to 30 August 2017. Correlation Analysis by Chi-Square test.

**Results:** A number of 90 patients who received a PRC transfusion were included. Transfusion reactions occurred in  $\geq 45$  years of age were 30 patients (51.7%), female gender 37 patients (63.8%), duration of transfusion 60-120 minutes 41 patients (70.7%) and transfusion volume  $> 50$  cc 47 patients (81%). Correlation analysis showed a significant correlation between the PRC stored  $> 14$  days with the incidence of transfusion reactions ( $p = < 0.001$ ) and the incidence of fever ( $p = < 0.001$ ). Others reaction  $> 14$  days storage 11 patiens (34,4%) and  $< 14$  days storage 21 patiens (65,6%).

**Conclusion:** There was a positive correlation between duration of blood storage more than 14 days with the incidence of febrile non-hemolytic transfusion reaction

**Keywords:** PRC transfusion, Transfusion Reaction, Duration of Blood Storage.

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Salah satu komponen sel darah yang sering digunakan untuk transfusi adalah *Packed Red Cell (PRC)*. Pemberian transfusi komponen darah dapat disertai dengan reaksi transfusi baik reaksi transfusi cepat atau lambat. Reaksi transfusi sebagian besar (55%) berupa demam atau reaksi panas non hemolitik atau *febrile non haemolytic transfusion reaction (FNHTRs)*. Penyebab dari kejadian tersebut dikaitkan dengan adanya *allogenic leucocytes* dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , *Cell-free DNA (cfDNA)*, histone serta dipengaruhi oleh lama masa simpan darah.

**Metode:** Studi *cross-sectional*, pasien yang mendapat transfusi PRC di Bank Darah Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang, selama 1 Januari 2015 hingga 30 Agustus 2017. Analisis hubungan menggunakan uji *Chi-Square*.

**Hasil:** Sejumlah 90 pasien yang mendapat transfusi PRC diikuti dalam penelitian. Reaksi transfusi terjadi pada usia  $\geq 45$  tahun sebanyak 30 pasien (51,7%), jenis kelamin perempuan 37 pasien (63,8%), durasi transfusi 60-120 menit 41 pasien (70,7%) dan volume transfusi  $> 50$  cc 47 pasien (81%). Analisa hubungan menunjukkan hubungan yang signifikan antara masa simpan PRC  $> 14$  hari dengan kejadian reaksi transfusi ( $p = < 0,001$ ) dan dengan kejadian demam ( $p = < 0,001$ ). Reaksi lainnya masa simpan  $> 14$  hari 11 pasien (34,4%) dan masa simpan  $< 14$  hari 21 pasien (65,6%).

**Simpulan:** Terdapat hubungan yang positif antara masa simpan darah lebih dari 14 hari dengan kejadian reaksi transfusi febril non hemolitik.

**Kata Kunci:** Transfusi PRC, Reaksi Transfusi, Masa Simpan Darah

<sup>1)</sup> Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2)</sup> Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

## PENDAHULUAN

Transfusi darah adalah pemindahan darah dari pendonor ke orang sakit atau penerima (resipien) yang memerlukannya.<sup>1</sup> Darah yang dipindahkan dapat berupa darah lengkap atau bagian komponen darah. Tindakan transfusi merupakan salah satu bentuk intervensi penyelamatan jiwa pasien, yang dapat menyebabkan reaksi transfusi dan komplikasi akut atau tertunda, serta dapat menularkan penyakit infeksi melalui transfusi tersebut.

Transfusi darah dapat berupa sel darah merah, trombosit, plasma ataupun darah lengkap. Salah satu komponen sel darah yang sering digunakan adalah *Packed Red Cell*. Secara umum pemakaian PRC untuk pasien anemia yang tidak disertai penurunan volume darah, misalnya pasien dengan anemia hemolitik, leukemia akut, leukemia kronik, penyakit keganasan, talasemia, gagal ginjal kronis.<sup>3</sup> Pemberian transfusi komponen dapat disertai dengan reaksi transfusi.

Pembagian reaksi transfusi ada beberapa, yaitu: Reaksi transfusi imun, berupa reaksi transfusi cepat atau lambat; Reaksi transfusi non imun seperti: cemas bakteri, kelebihan zat besi, hipervolume. Menurut Choudhury *et al*, bahwa reaksi transfusi sebagian besar (55%) berupa demam atau reaksi panas non hemolitik atau *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTRs).<sup>3</sup> Penyebab utama dari kejadian tersebut dikaitkan dengan adanya *allogenic leucocytes* pada produk darah transfusi. Secara garis besar data menunjukkan bahwa kejadian FNHTRs berhubungan dengan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF $\alpha$ .<sup>2</sup>

Penyimpanan PRC di dalam *blood bank* dengan suhu standar 2–6°C mengurangi lisis, pendinginan darah diharapkan untuk memperlambat metabolisme, mengurangi metabolisme glukosa, meningkatkan kelangsungan hidup PRC (Choudhury dan Mathur, 2011).<sup>3</sup> Penyimpanan darah dilakukan mengingat bahwa unit pelayanan darah tidak setiap saat dapat menyediakan darah segar untuk diberikan kepada pasien sesuai permintaan dokter yang merawat.

*Cell-free DNA* (cfDNA) dan histone dalam jumlah yang signifikan meningkat seiring dengan waktu (>14 hari). Keduanya dilepaskan dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) oleh

neutrofil karena adanya mikroba atau inflamasi. cfDNA mengaktivasi koagulasi melalui *contact pathway*. Interaksi antara trombosit dan neutrofil dapat menyebabkan trombotik mikrovaskuler, menyebabkan hipoksia jaringan dan kerusakan endotel. *Histone* mengaktivasi trombosit, menyebabkan akumulasi neutrofil di organ, dan menyebabkan kerusakan endotel.<sup>7</sup>

Akibat penyimpanan darah transfusi terdapat unsur-unsur lesi penyimpanan darah antara lain : perubahan morfologi, melambat metabolisme dengan penurunan konsentrasi *adenosine triphosphate* (ATP), asidosis dengan penurunan konsentrasi *2,3-diphosphoglycerate* (2,3-DPG), hilangnya fungsi pompa kation. Kondisi ini akan menimbulkan risiko keamanan dan efikasi PRC yang disimpan lama, mengurangi kapasitas untuk membawa dan melepaskan oksigen, terjadi pelepasan zat yang berbahaya seperti, free hemoglobin sebagai sumber *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Choudhury and Mathur, 2011).<sup>3</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara masa simpan PRC dengan kejadian reaksi transfusi febril non hemolitik. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang kejadian reaksi transfusi PRC terkait lama masa simpan darah serta menjadi masukan dalam pengelolaan pelayanan transfusi terutama mengenai masa simpan PRC.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang (*cross sectional*) yang dilakukan selama bulan Juli 2017 sampai Agustus 2017 di Bank Darah RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien yang mendapat transfusi PRC yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 1 Januari 2015 hingga 30 Agustus 2017.

Penelitian melibatkan 90 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien dengan autoimun (AIHA/SLE) dikeluarkan dari penelitian ini. *Ethical clearance* diperoleh dari institusi Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Masa simpan darah dihitung dari saat pengambilan darah donor hingga darah tersebut ditransfusikan ke resipien.

Kejadian reaksi transfusi yang ditandai oleh

kenaikan suhu minimal 1°C selama atau tidak lama setelah transfusi di golongan kedalam reaksi panas non hemolitik atau *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTRs).

Data diolah menggunakan program komputer. Data yang terdistribusi normal, dilakukan uji parametrik menggunakan korelasi *Chi-Square*. Data yang tidak normal apabila telah dilakukan transformasi data atau syarat uji korelasi *Chi-Square* tetap tidak terpenuhi, maka dilakukan uji alternatif korelasi *Fisher*. Kemaknaan dinyatakan pada  $p < 0,05$ .

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap pasien yang mendapatkan transfusi PRC di Bank Darah RSUP Dr. Kariadi selama periode penelitian didapatkan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 90 pasien. Dari total pasien, sebagian besar kejadian reaksi transfusi terjadi pada usia  $\geq 45$  tahun sebanyak 30 pasien (51,7%), jenis kelamin perempuan 37 pasien (63,8%), durasi transfusi 60–120 menit 41 pasien (70,7%) dan volume PRC yang ditransfusikan  $>50$  cc 47 pasien (81%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa masa simpan yang lama  $>14$  hari akan meningkatkan kejadian reaksi transfusi. Dari 90 total pasien, 51 pasien (56,7%) dengan masa simpan  $> 14$  hari, 49 pasien (84,5%) dengan kejadian reaksi transfusi dengan nilai yang signifikan ( $p < 0,001$ ). Reaksi demam adalah kejadian reaksi transfusi yang paling banyak terjadi yaitu sebanyak 36 pasien (85,7%) dengan nilai yang signifikan ( $p < 0,001$ ). Reaksi menggigil sebanyak 13 pasien (81,3%) namun tidak menunjukkan hubungan yang bermakna ( $p = 0,172$ ). Reaksi lainnya masa simpan  $>14$  hari 11 pasien (34,4%) dan masa simpan  $<14$  hari 21 pasien (65,6%).

Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama masa simpan darah semakin meningkatkan kejadian reaksi transfusi khususnya reaksi demam. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Choudhury *et al*, bahwa reaksi transfusi sebagian besar (55%) berupa demam atau reaksi panas non hemolitik atau *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTRs).<sup>3</sup> Demam dapat bertahan bertahan selama 8 sampai 12 jam. Rasa dingin bisa mendahului demam atau terjadi hingga 30 menit setelah kejadian demam.<sup>13</sup> Beberapa pasien, sakit kepala, hipertensi, takikardi dan sesak dapat menyertai demam dan menggigil. Penyebab utama

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Reaksi transfusi			
	Ya		Tidak	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Usia				
< 45 tahun	28	48,3	11	34,4
$\geq 45$ tahun	30	51,7	21	65,6
Jenis kelamin				
Laki-laki	21	36,2	11	34,4
Perempuan	37	63,8	21	65,6
Durasi transfusi				
15 – 30	6	10,3	4	12,5
30 – 60	11	19	3	9,4
60 – 120	41	70,7	25	78,1
Volume PRC yang ditransfusikan				
< 50 cc	11	19	6	18,8
$\geq 50$ cc	47	81	26	81,3

Tabel 2. Reaksi Transfusi terhadap Masa Simpan

Variabel	Masa Simpan				p
	> 14 hari		≤ 14 hari		
	n	%	n	%	
Reaksi transfusi					
Ya	49	84,5	9	15,5	<0,001
Tidak	11	34,4	21	65,6	
Demam	36	85,7	6	14,3	<0,001
Menggigil	13	81,3	3	18,8	0,172
Lainnya	11	34,4	21	65,6	

dari kejadian tersebut dikaitkan dengan adanya *allogenic leucocytes* pada produk darah transfusi. Secara garis besar data menunjukkan bahwa kejadian FNHTRs berhubungan dengan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF $\alpha$ .<sup>2</sup>

Produk darah yang tidak dilakukan leukoreduksi, terdapat *Cell-free DNA* (cfDNA) dan histone dalam jumlah yang signifikan meningkat seiring dengan waktu (>14 hari). Keduanya dilepaskan dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) oleh neutrofil karena adanya mikroba atau inflamasi. cfDNA mengaktifasi koagulasi melalui *contact pathway*. Interaksi antara trombosit dan neutrofil dapat menyebabkan trombosis mikrovaskuler, menyebabkan hipoksia jaringan dan kerusakan endotel. *Histone* mengaktifasi trombosit, menyebabkan akumulasi neutrofil di organ, dan menyebabkan kerusakan endotel.<sup>7</sup>

*Cell-free DNA* (cfDNA) di sirkulasi dihubungkan dengan trombosis vena dalam, peningkatan risiko kematian pada pasien sepsis, peningkatan keparahan pada pasien trauma, dan trombosis pada pasien kanker. Oleh karena itu, cfDNA yang dilepaskan dari leukosit berpotensi membahayakan.<sup>7</sup>

Setelah 14 hari penyimpanan, produk sampingan dari metabolisme glikolitik, asam laktat, dan protein menumpuk. Produk sampingan yang *in vivo* mudah dikeluarkan dari peredaran, semakin lama berakibat pada perubahan struktural dan fungsional. Sel menjadi kurang lentur dan sulit melintasi pembuluh darah kecil mikrosirkular mengakibatkan penurunan *supply* oksigen. Perubahan bentuknya dari bikonkaf standar hingga eritrosit *echinocytic* berspina, juga membuat sel lebih

mudah beragregasi, meningkatkan kemungkinan terjadinya sumbatan mikrosirkulasi, menyebabkan iskemia jaringan.<sup>4</sup>

Pengatur metabolit dan enzim hemoglobin, *2,3-diphosphoglycerate* (2,3 DPG), turun ke tingkat yang hampir tidak terdeteksi dalam waktu dua minggu penyimpanan.<sup>5</sup> Penurunan konsentrasi 2,3-DPG menyebabkan meningkatnya afinitas hemoglobin untuk oksigen secara signifikan, yang akhirnya menurunkan pengiriman oksigen ke jaringan perifer.

ATP bukan hanya sumber energi intraselular, tapi juga berkaitan dengan vasodilatasi pada kondisi hipoksia, dimana ATP dilepaskan dari RBC dan akhirnya memulai sebuah sinyal kaskade yang memproduksi nitrat oksida.<sup>5</sup> Seiring jumlah ATP menurun selama penyimpanan, transportasi aktif, reaksi antioksidan, dan distribusi membran fosfolipid dan reaksi lainnya yang membutuhkan energi menurun, menyebabkan sel menjadi lebih rentan terhadap lingkungan stress. Adenosin trifosfat diperlukan untuk mempertahankan viabilitas eritrosit. Apabila kadar ATP intraseluler menurun, terjadi kehilangan lipid membran, membran menjadi kaku, dan bentuknya berubah dari cakram menjadi sferis. ATP juga penting untuk proses fosforilasi glukosa dan mempertahankan pompa Na-K. Kekurangan ATP menyebabkan kalium keluar sel dan natrium masuk sel sehingga fragilitas osmotik dan lisis sel meningkat.<sup>6</sup>

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara lama masa simpan PRC dengan kejadian reaksi transfusi

( $p < 0,001$ ) dengan reaksi terbanyak adalah reaksi panas non hemolitik atau *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTRs) ( $p < 0,001$ ).

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang membedakan kejadian reaksi transfusi *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTRs) pada pemberian PRC *leukodepleted* dengan PRC tanpa *leukodepleted*.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. <http://rochmiardinarsih.blogspot.co.id/2014/10/komplikasi-transfusi-darah.html?m=1>
2. Joseph D, Yvonne Rizk: Clinical transfusion Medicine. Landes Bioscience 1999.
3. [http://eprints.uns.ac.id/22948/1/S970902002\\_pendahuluan](http://eprints.uns.ac.id/22948/1/S970902002_pendahuluan).
4. Almac E, Ince C: The impact of storage on red cell function in blood transfusion. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2007, 21:195-208.
5. Raat NJ, Ince C: Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. Vox Sang 2007, 93:12-18.
6. Raat NJ, Verhoeven AJ, Mik EG, Gouwerok CW, Verhaar R, Goedhart PT, de Korte D, Ince C: The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. Crit Care Med 2005, 33:39-45. discussion 238239
7. Andrew W. Shih, Vinai C. Bhagirath, Nancy M. Heddle, Jason P. Acker, Yang Liu, John W. Eikelboom, Patricia L. Liaw, et al, Quantification of Cell-Free DNA in Red Blood Cell Units in Different Whole Blood Processing Methods, 2016;9316385.
8. Solheim BG, Flesland O, Seghatchian J, Brosstad F: Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: an overview. Transfus Apher Sci 2004, 31:185-189.
9. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 1973, 5:253-259.
10. Raghavan M, Marik PE: Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. Chest 2005, 127:295-307.
11. Nielsen HJ, Reimert CM, Pedersen AN, Br nner N, Edvardsen L, Dybkjaer E, Kehlet H, Skov PS: Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. Transfusion 1996, 36:960-965.
12. Mazzei CA, Popovsky MA, Kopko PM. Noninfectious complications of blood transfusion. In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, et al., eds. Technical Manual, 16th Ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2008:715-749.
13. <http://www.clinlabnavigator.com/febrile-nonhemolytic-reactions.html>
14. M. Menis, R. A. Forshee, S. A. Anderson, S. McKean, R. Gondalia, R. Warnock, C. Johnson, P. D. Mintz, et al. Febrile non-haemolytic transfusion reaction occurrence and potential risk factors among the U.S elderly transfused in the inpatient setting, as recorded in Medicare databases during 2011-2012. 2015;108,251-261.
15. Heddle NM, Klama L, Meyer R, Walker I, Boshkov L, Roberts R, et al. A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. Transfusion 1999;39:231-8.
16. Hennino A, B rard F, Guillot I, Saad N, Rozi res A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:3-11.
17. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions: An evaluation of 273 consecutive reactions. Arch Pathol Lab Med 2003;127:316-20.
18. Tang AW. A practical guide to anaphylaxis. Am Fam Physician 2003;68:1325-32.
19. Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, Ikeda K, Niihara H, Maeda I, et al. Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. Transfusion 2002;42:766-73.
20. Popovsky MA, Robillard P, Schipperus M, Stainsby D, Tissot JD, Wiersum J, ISBT Working Party on Haemovigilance. Proposed standard definitions for surveillance of noninfectious adverse transfusion reactions.
21. Available from: <http://www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf>. [Last accessed on 2014 Jun 15]
22. M ller MC, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ, Vlaar AP. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: A meta-analysis. Transfusion 2014.
23. Kopko PM, Holland PV. Mechanisms of severe transfusion reactions. Transfus Clin Biol 2001;8:278-81.
24. Wagner SJ, Robinette D, Friedman LI, Miripol J. Diversion of initial blood flow to prevent whole-blood contamination by skin surface bacteria: An in vitro model. Transfusion 2000;40:335-8.
25. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. Br J Haematol 2013; 163:303-14.
26. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. Anesthesiology 2007;106:164-77.

