

Laporan kasus berbasis bukti

Perbandingan Luaran Transfusi Sel Darah Merah secara Restriktif dan Liberal pada Bayi Prematur

Putri Maharani Tristanita Marsubrin, Nila Akbariyyah

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Anemia merupakan salah satu komplikasi yang sering dialami oleh bayi prematur. Batas kadar hemoglobin atau hematokrit untuk pemberian transfusi pada bayi prematur masih menjadi perdebatan. Transfusi sel darah merah bermanfaat, tetapi terdapat beberapa komplikasi. Saat ini, belum ada konsensus mengenai ambang batas kapan bayi prematur perlu mendapatkan transfusi sel darah merah.

Tujuan. Mengetahui keamanan dan luaran klinis transfusi sel darah merah pada ambang batas hemoglobin liberal dan restriktif.

Metode. Penelusuran pustaka database elektronik, yaitu *Pubmed*, *Ebcost*, *Embase*, dan *The Cochrane Library* dengan kata kunci “preterm”, “AND” “transfusion”, “AND” “red blood cells”, “AND” “liberal”, “OR” “restrictive”

Hasil. Penelusuran literatur diperoleh 2 artikel yang terpilih kemudian dilakukan telaah kritis. Studi oleh Fu dkk, transfusi liberal dapat mengurangi durasi suplementasi oksigen dan penggunaan ventilator dengan MD 3,56 (95% IK: 1,93-5,18, $p<0,001$) dan MD 3,31 (95% IK: 1,42-5,20, $p=0,006$), Untuk luaran keamanan kedua studi Fu dkk, dan Knee dkk, tidak didapatkan hasil yang bermakna pada kedua kelompok.

Kesimpulan. Transfusi liberal tidak berbeda dalam keamanan dibandingkan dengan restriktif, tetapi dapat mengurangi durasi penggunaan ventilator dan durasi suplementasi oksigen. **Sari Pediatri** 2023;25(1):54-63

Kata kunci: preterm, transfusi, darah, merah

Evidence-based case reports

Comparison of Outcomes of Restrictive and Liberal Red Blood Cell Transfusion in Premature Infants

Putri Maharani Tristanita Marsubrin, Nila Akbariyyah

Background: Anemia is a complication that is often experienced by premature babies. The limit of hemoglobin (Hb) or hematocrit (Ht) levels for giving transfusions to premature infants is still being debated. Red blood cell transfusions are beneficial, but there are complications. There is no consensus regarding the threshold for premature infants to receive red blood cell transfusions.

Objective: Knowing red blood cell transfusion's safety and clinical outcomes at liberal and restrictive Hb thresholds.

Method: Search the electronic database libraries, namely *Pubmed*, *Ebcost*, *Embase*, and *The Cochrane Library*, with the keywords “preterm,” “AND,” “transfusion,” “AND,” “red blood cells,” “AND,” “liberal,” “OR,” “restrictive.”

Results: A literature search obtained 2 selected articles, and a critical review was conducted. In a study by Fu et al., liberal transfusion can reduce the duration of oxygen supplementation and ventilator use with MD 3.56 (95% CI 1.93-5.18, $p<0.001$) and MD 3.31 (95% CI 1.42-5.20, $p=0.006$), for the safety outcomes of the two studies of Fu et al, and Knee et al. no significant results were found in the two groups.

Conclusion: Liberal transfusion does not differ in safety compared to restrictive. However, it can reduce the duration of ventilator use and the duration of oxygen supplementation. **Sari Pediatri** 2023;25(1):54-63

Keywords: preterm, transfusion, blood, red

Alamat korespondensi: Putri Maharani Tristanita Marsubrin, Nila Akbariyyah. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. Jalan Salemba No. 6, Jakarta Pusat. Email: drnilaakbariyyah@gmail.com

Prematuritas merupakan penyebab terbesar kematian neonatus di dunia dan peringkat kedua penyebab kematian anak di bawah usia lima tahun setelah pneumonia.¹ Indonesia merupakan negara urutan kelima kelahiran prematur tertinggi di dunia, dengan angka kelahiran prematur mencapai 15 per 100 kelahiran hidup.¹ Bayi prematur memiliki risiko untuk mengalami berbagai morbiditas dan mortalitas pascalahir. Anemia merupakan salah satu komplikasi yang sering dialami oleh bayi prematur, terutama pada usia gestasi kurang dari 32 minggu. Transfusi sel darah merah merupakan salah satu tata laksana yang diberikan pada neonatus dengan anemia, dan hingga saat ini masih menjadi terapi pilihan pada bayi prematur yang mengalami anemia. Selama perawatan 39,4-78% bayi prematur mendapatkan transfusi sel darah merah minimal satu kali.²

Batas kadar hemoglobin (Hb) atau hematokrit (Ht) untuk pemberian transfusi pada bayi prematur masih menjadi perdebatan. Transfusi sel darah merah bermanfaat bagi bayi prematur sakit yang menjalani perawatan intensif dengan meningkatkan peredaran Hb, meningkatkan oksigenasi jaringan, dan mengurangi curah jantung untuk mempertahankan tingkat oksigenasi.³ Namun, terdapat beberapa keadaan yang dikaitkan dengan pemberian transfusi darah yaitu perdarahan intraventricular (*intraventricular hemorrhage*, IVH), enterokolitis nekrotikans (*necrotizing enterocolitis*, NEC), displasia bronkopulmoner (*bronchopulmonary dysplasia*, BPD), retinopati prematuritas (*retinopathy of prematurity*, ROP), hingga kematian.⁴

Saat ini, belum ada konsensus mengenai ambang batas kapan bayi prematur perlu mendapatkan transfusi sel darah merah. Sajian kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui manfaat dan risiko pemberian transfusi sel darah merah, khususnya membandingkan transfusi pada ambang batas dan target Hb yang lebih tinggi (liberal) dan lebih rendah (restriktif) pada bayi prematur.

Kasus

Seorang bayi lahir secara bedah kaisar dengan usia gestasi 26 minggu dan berat lahir 700 gram, lahir secara bedah kaisar. Ibu pasien tidak memiliki faktor risiko infeksi. Selama kehamilan, ibu rutin memeriksakan ke dokter spesialis kandungan dan kebidanan. Pasien

lahir melalui bedah kaisar atas indikasi perdarahan antepartum berulang akibat *solusio plasenta*, dan ibu pasien juga mengalami anemia. Kortikosteroid antenatal telah diberikan sebanyak satu kali pemberian dengan deksametason 12 mg. Saat lahir, pasien dilakukan resusitasi aktif, dengan skor Apgar-4 pada menit pertama dan 6 pada menit kelima, dan setelahnya dilakukan intubasi dan pemasangan ventilator dengan mode *volume guarantee* 5 mL/kg dan fraksi oksigen 25%, pemberian surfaktan 4 mL/kg, stabilisasi, dan dipindahkan ke ruang rawat neonatal intensive care unit (NICU). Dari hasil pemeriksaan penunjang didapatkan Hb 12,8 g/dL, Ht 39,3%, leukosit 6.880/mcL trombosit 278.000/mcL, dan penanda infeksi *C-reactive protein* (CRP) pada usia 18 jam 0,6 mg/L. Pasien mendapatkan tata laksana berupa cairan nutrisi parenteral total, antibiotik amipisilin dan gentamisin, kafein sitrat, serta transfusi sel darah merah 20 mL/kg karena kadar Hb 12,8 g/dL dan menggunakan alat bantu napas atau ventilator.

Masalah Klinis

Kasus di atas menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: Apakah pemberian transfusi darah secara liberal dapat diterapkan pada bayi sangat prematur dengan aman tanpa menimbulkan efek samping?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

Patient (P) : Bayi prematur

Intervention (I) : Transfusi sel darah merah secara liberal

Comparison (C) : Transfusi sel darah merah secara restriktif

Outcome (O) : Keamanan dan efek samping

Strategi Pencarian

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara *online* dengan menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane*, *EBSCOhost* dan *Embase*.

Kriteria seleksi

Kata kunci yang digunakan adalah '*preterm*', '*premature*'

'neonates', 'transfusion', 'red blood cells', 'liberal' dan 'restrictive' (Tabel 1). Kriteria inklusi pada pemilihan artikel adalah studi pada pasien prematur, menggunakan bahasa Inggris, artikel dengan naskah lengkap, studi yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, metode penelitian dengan uji klinis, kasus kontrol, kohort prospektif atau retrospektif, telaah sistematis, atau meta-analisis. Kriteria eksklusi adalah artikel ganda dan artikel tidak lengkap. Alur dan strategi pemilihan artikel dapat dilihat pada Gambar 1. Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria diatas, didapatkan 145

artikel, setelah ditelaah lebih lanjut terdapat 2 artikel yang relevan dengan masalah.

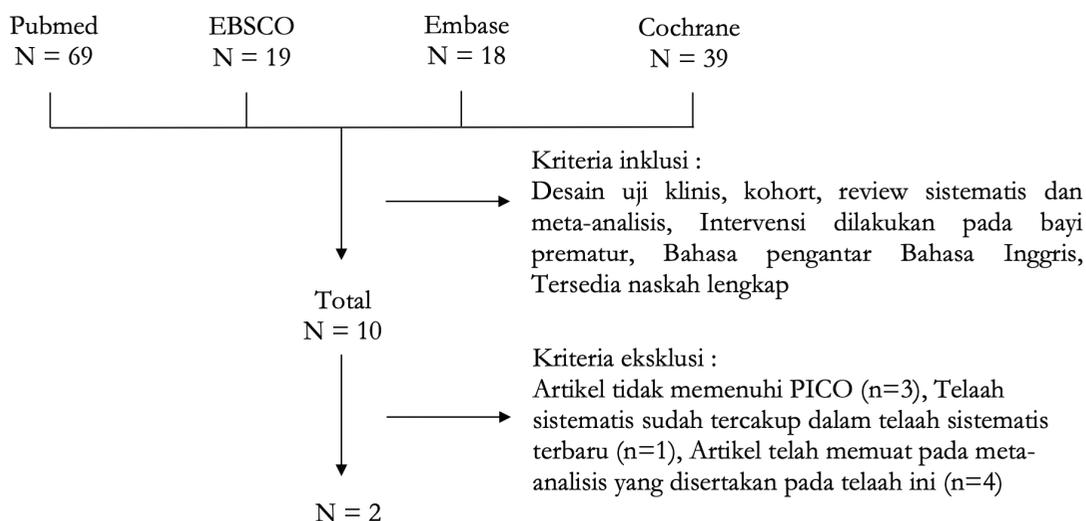
Kedua artikel yang sudah dipilih menjalani seleksi dengan alur sebagai berikut⁵:

Telaah kritis

Pencarian literatur dilakukan pada *database* PubMed, EBSCO, Embase, dan The Cochrane Library dengan kata kunci sesuai Tabel 1. Didapatkan 10 artikel lengkap sesuai dengan kriteria pada Gambar 1, dengan hasil

Tabel 1. Strategi pencarian

Database	Kata kunci penelusuran	Jumlah artikel yang didapat	Artikel relevan
Pubmed	"preterm OR premature" AND "neonates" AND "transfusion" AND "Red blood cell" AND "restrictive" OR "low threshold" OR "liberal" OR "high threshold"	69	9
Embase	#1 preterm #2 transfusion #3 liberal OR restrictive #1 AND #2 AND #3	18	4
EBSCO	AB (premature infant or preterm baby or premature baby) AND AB transfusion AND AB (restrictive or low treshold or liberal or high treshold)	19	3
Cochrane	#1 preterm #2 transfusion #3 liberal OR restrictive #1 AND #2 AND #3	39	2



Gambar 1. Alur pemilihan literatur

akhir menemukan dua artikel bermanfaat, yaitu telaah sistematis dan meta analisis oleh Fu dkk⁶ pada tahun 2022, dan uji kohort retrospektif oleh Knee dkk⁷ pada tahun 2019. Telaah kritis untuk masing-masing artikel tersebut tertera pada Tabel 2.^{6,7} Embase, Cochrane Library, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI)

Hasil

Artikel pertama merupakan telaah kritis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Fu dkk⁶ terhadap 12 penelitian terkontrol acak. Tujuan dari studi tersebut adalah untuk membandingkan keamanan dan efektivitas dari transfusi neonatus prematur dengan pendekatan liberal dan restriktif. Telaah tersebut menilai luaran secara luas, mencakup luaran klinis (waktu pemberian suplementasi oksigen, waktu penggunaan ventilator atau *continuous positive airway pressure*/CPAP, durasi perawatan di rumah sakit) dan luaran terkait keamanan (kematian atau kelainan perkembangan saraf, BPD, NEC, ROP, IVH, apnea, leukomalasia periventrikular, dan *patent ductus arteriosus*/PDA).

Kedua belas studi yang disertakan pada meta-analisis ini dilakukan di beberapa negara termasuk China, Amerika Serikat, Kanada, dan Jerman. Dua studi dilakukan dengan sampel bayi prematur dengan bayi berat lahir rendah (BBLR, berat lahir 1500 – 2499 gram) dengan anemia, lima studi dilakukan pada bayi prematur anemia bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR, berat lahir 1000 – 1499 gram) dengan anemia, dan lima studi dilakukan pada bayi prematur anemia dengan bayi berat lahir amat sangat rendah (BBLASR, berat lahir < 1000 gram) dengan. Terdapat enam studi dengan usia gestasi 28 – 31 minggu dan lima studi dengan usia gestasi <28 minggu. Dosis transfusi pada seluruh studi berkisar antara 10 hingga 20mL/kg.

Pada meta-analisis ditemukan bahwa transfusi secara restriktif memiliki hubungan yang bermakna dengan durasi suplementasi oksigen dan ventilator yang lebih lama dengan MD 3,56 (95% IK 1,93 – 5,18, $p < 0,001$) dan MD 3,31 (95% IK 1,42 – 5,20, $p = 0,006$).

Terdapat 13 luaran keamanan yang dinilai dalam studi ini, tidak terdapat perbedaan signifikan antara transfusi restriktif dan liberal pada seluruh luaran yang diidentifikasi, yaitu angka kematian dan gangguan perkembangan saraf ($p=0,87$), mortalitas keseluruhan

($p=0,91$), insidens gangguan perkembangan ($p=0,34$), BPD ($p=0,40$), NEC ($p=0,36$), ROP ($p=0,26$), IVH ($p=0,80$), apneu ($p=0,43$), sepsis ($p=0,81$), periventrikular leukomalasia ($p=0,25$), dan PDA ($p=0,25$).⁶ *Funnel plot* untuk penilaian tersebut menunjukkan hasil yang simetris sehingga bias publikasi dapat disingkirkan. Namun, memang didapatkan heterogenitas yang tinggi pada luaran klinis durasi suplementasi oksigen dengan nilai $I^2 = 62\%$, sedangkan durasi penggunaan CPAP sebesar 75% dan untuk durasi perawatan RS sebesar 59%.⁶ Dalam studi ini juga tidak dilakukan analisis subgroup untuk menilai apakah terdapat pengaruh yang signifikan dari ambang batas transfusi yang berbeda. Hal ini dikarenakan akan menurunkan jumlah studi yang memenuhi syarat yang akan mengurangi kekuatan nilai statistika.

Penelitian kedua oleh Knee dkk⁷ merupakan uji kohort retrospektif, yang dilakukan di empat pusat studi di West Michigan, Amerika Serikat. Pasien bayi dengan berat lahir kurang dari 1500 gram, dengan kriteria eksklusi mengalami penyakit jantung bawaan, kelainan genetik, kelainan malformasi mayor, dan meninggal pada usia 48 jam pertama. Pasien diklasifikasikan menjadi penerima transfusi sel darah merah secara liberal dan restriktif. Transfusi sel darah merah secara liberal menggunakan pedoman transfusi 2012–2013, sedangkan restriktif pedoman transfusi 2014–2015 sesuai dalam Lampiran 1.

Penelitian ini bertujuan mendapatkan luaran primer berupa angka mortalitas bayi berat lahir sangat rendah yang diberikan pedoman transfusi liberal dan restriktif dengan luaran sekunder, yaitu berat badan saat rawat jalan, lama pemberian nutrisi parenteral, angka kejadian sepsis, NEC, IVH, ROP, dan penyakit paru kronik. 384 pasien pada kelompok pedoman transfusi liberal, dan 382 pasien pada kelompok restriktif. Luarannya primer pada penelitian ini adalah angka kematian, dan tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok liberal dan restriktif, dengan RR 1,09 (95% IK 0,64–1,86, $p=0,755$) dan angka kematian tertinggi ditemukan pada usia gestasi 22–25 minggu.

Luaran sekunder pada penelitian ini adalah berat badan, durasi pemberian nutrisi parenteral, diagnosis sepsis setelah usia 3 hari, pneumonia, NEC pada 48 jam, leukomalasia periventrikuler, dan ROP. Durasi pemberian nutrisi parenteral pada kelompok restriktif lebih rendah dengan rerata 12 hari (7–23 hari) dibandingkan kelompok liberal dengan rerata 18 hari (10–23 hari). Diagnosis sepsis setelah usia 3 hari

lebih rendah pada kelompok restriktif dengan 11,5% (44/382) dibandingkan kelompok liberal dengan 18% (69/384), $p=0,012$. Kejadian NEC pada 48 jam lebih rendah pada kelompok restriktif dibandingkan liberal (2,4% vs 5,2% $p=0,039$). Selain itu, kejadian leukomalasia periventrikuler (PVL) lebih rendah pada

kelompok restriktif dibandingkan liberal 1,3% [5/382] vs. 6,3% [24/384], $p<0,001$) dan kejadian *retinopathy of prematurity* lebih rendah pada kelompok restriktif dibandingkan liberal (38,0% [177/384] vs. 46,1% [145/382], $p=0,015$).⁷

Tabel 2. Rangkuman telaah kritis

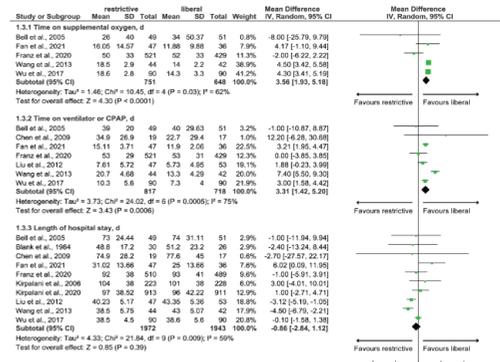
Artikel	Fu, dkk (2022)	Knee, dkk (2019)
Desain penelitian	Meta analisis dari uji acak terkontrol 1a	Kohort retrospektif 2b
Level of evidence		
PICO		
P	Bayi prematur	Bayi usia berat lahir kurang dari 1500 gm
I	Transfusi sel darah merah secara restriktif	Transfusi sel darah merah restriktif
C	Transfusi sel darah merah secara liberal	Transfusi sel darah merah liberal
O	Keamanan dan efektivitas	Angka kematian, komplikasi prematuritas
Validitas	PICO PICO dinyatakan dengan jelas, dan terdapat hubungan yang jelas antara <i>exposure</i> dan <i>outcome</i>	Randomisasi: Tidak dilakukan randomisasi
	Telah menyertakan seluruh studi penting dan relevan Pencarian telah dilakukan dengan menggunakan MeSH dan teks melalui database yang telah digunakan secara luas (PubMed, EMBASE, Cochrane), China National Knowledge Infrastructure, serta telusur manual dari daftar pustaka studi yang telah didapatkan. Penulis hanya menyertakan artikel yang ditulis dalam bahasa inggris.	Kesamaan karakteristik penelitian: Tidak ada perbedaan signifikan terhadap usia gestasi, berat lahir dan jenis kelamin
	Ketepatan kriteria inklusi Kriteria inklusi dinyatakan dengan jelas yaitu: 1. Bayi prematur anemia dengan BBLR, BBLSR, atau BBLASR 2. Bayi diberi pendekatan transfusi yang sama sepanjang perawatan RS 3. Setidaknya ada satu pengukuran parameter fisiologis, parameter terkait transfusi, luaran klinis, dan luaran keamanan 4. Desain studi RCT dalam bahasa inggris	Kesamaan perlakuan antar subjek Kedua kelompok mendapatkan perlakuan berbeda dalam panduan transfusi, pada tahun 2012-2013 menggunakan panduan transfusi liberal sedangkan 2013-2014 menggunakan panduan transfusi restriktif.
	Validitas studi yang disertakan Validitas seluruh studi yang disertakan telah dikaji dengan <i>Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool</i>	Analisis terhadap seluruh subjek Semua subjek dianalisis dengan protokol <i>intention to treat</i>
	Apakah hasil serupa pada studi yang disertakan Uji heterogenitas menemukan heterogenitas signifikan pada meta analisis yang relevan dengan telaah ini. Dilakukan uji sensitivitas pada meta analisis dengan heterogenitas signifikan. Penulis tidak menjelaskan kemungkinan penyebab heterogenitas.	Penyamaran terhadap perlakuan subjek: Penyamaran tidak dilakukan oleh peneliti

Importance

Meta-analisis dilakukan pada total 13 parameter, mencakup parameter keamanan dan luaran klinis. Pada luaran keamanan tidak ditemukan perbedaan signifikan terhadap kematian dan kecacatan perkembangan saraf, BPD, NEC, ROP, INH, sepsis, apnea, PVL, dan PDA. Untuk luaran klinis, hubungan dengan batas ambang transfusi ditemukan signifikan untuk durasi suplementasi oksigen dan durasi penggunaan ventilator atau CPAP, di mana pendekatan transfusi liberal lebih dipilih.

Untuk luaran angka kematian pada bayi prematur, pada kelompok restriktif didapatkan 26 subjek meninggal dari 382 (6,8%) dengan risiko relatif, 1.09 (CI 95% 0.64-1.86). Adapun hasil perhitungan Insidens *relative risk* sebagai berikut:

	Kematian	Hidup	Total
Restriktif	26	356	382
Liberal	24	360	384
Total	50	716	766



Insidens kematian pada bayi prematur : $50/766 = 6,5\%$

Insidens kematian pada kelompok transfusi restriktif : $26/382 = 6,8\%$

Insidens kematian pada kelompok transfusi liberal : $24/384 = 6,25\%$

Insidens *relative risk* : $6,8\%/6,25\% = 1,08$

Applicability

Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya
 Apakah intervensi dapat dilakukan di tempat penulis bekerja? Ya
 Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya

Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya
 Apakah intervensi dapat dilakukan di tempat penulis bekerja? Ya
 Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya

Kesimpulan : dapat diaplikasikan

Kesimpulan : dapat diaplikasikan

Pembahasan

Anemia pada bayi prematur merupakan salah satu komplikasi tersering akibat prematuritas, yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Hingga saat ini, praktik penerapan transfusi pada bayi prematur masih bervariasi.^{8,9} Beberapa alasan untuk penggunaan ambang batas Hb yang lebih tinggi (liberal) adalah untuk menghindari risiko kematian maupun kecacatan perkembangan sistem saraf pusat akibat hipoksia. Pada bayi prematur, sistem hematopoietik belum berkembang secara sempurna, dan juga dapat terjadi kehilangan darah iatrogenik yang signifikan akibat pengambilan sampel darah untuk berbagai pemeriksaan.¹⁰

Meskipun demikian, transfusi sel darah merah memiliki risiko efek samping. Selain risiko yang umum terjadi pada transfusi (transmisi infeksi, alloimunisasi, demam, reaksi hemolitik, atau reaksi alergi), transfusi sel

darah merah pada bayi prematur juga dapat berkaitan kejadian BPD, ROP, NEC, dan IVH. *Overload* sirkulasi dan *acute lung injury* juga dapat terjadi apabila transfusi dilakukan melebihi kebutuhan neonatus.¹¹ Selain itu, transfusi sel darah merah juga berpotensi mensupresi produksi eritropoietin melalui mekanisme umpan balik negatif. Beberapa penelitian menemukan bahwa eritropoietin memiliki efek neuroprotektif.^{12,13}

Pada meta-analisis oleh Fu dkk.⁶ ditemukan bahwa transfusi dengan batas liberal berdampak signifikan terhadap berkurangnya durasi suplementasi oksigen dan penggunaan ventilator atau CPAP dibandingkan dengan transfusi dengan batas restriktif. Penggunaan suplementasi yang berlebihan pada bayi prematur merupakan faktor risiko terjadinya ROP, BPD dan durasi lama rawat yang lebih panjang. Meskipun demikian meta analisis tersebut tidak menemukan hubungan signifikan untuk luaran keamanan yang dikaji

yaitu mortalitas, kecacatan, dan luaran keamanan lain yaitu BPD, NEC, ROP, IVH, apnea, sepsis, PVL, dan PDA.⁶ Heterogenitas pada studi ini masih cukup tinggi. Salah satu penyebab heterogenitas yang tinggi adalah ambang batas transfusi yang berbeda pada setiap studi, dan tidak dilakukan subgroup analisis untuk menilai perbedaan tersebut. Perbedaan usia gestasi dari tiap studi juga dipikirkan menjadi penyebab heterogenitas yang tinggi, tetapi pada meta analisis ini dilakukan analisis sensitivitas dengan strategi *leave-one-out* dengan mengeksklusi kelompok BBLR dan didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna.

Studi oleh Knee dkk⁷ juga menghasilkan temuan yang sama, batas transfusi restriktif tidak ditemukan superior terhadap batas transfusi liberal dalam mengurangi mortalitas. Pada studi ini tidak dinilai luaran durasi penggunaan suplementasi oksigen maupun alat bantu napas. Untuk luaran morbiditas, studi Knee dkk⁷ menemukan bahwa pada kelompok batas transfusi restriktif ditemukan penurunan signifikan kejadian PVL, ROP, NEC, dan sepsis. Kelemahan studi tersebut adalah desainnya yang merupakan studi retrospektif, sehingga masih memungkinkan terjadinya perubahan protokol rumah sakit yang tidak terlihat dalam jangka waktu penelitian dan bukan pilihan studi terbaik untuk menilai perbedaan terapi. Untuk penilaian luaran, studi Knee dkk berdasarkan dari ahli neonatologi yang berasal dari institusi tunggal tanpa kriteria diagnosis standar sehingga dipikirkan dapat mempengaruhi hasil luaran.

Bayi prematur merupakan salah satu kelompok berisiko terjadinya infeksi terkait transfusi khususnya terhadap infeksi *cytomegalovirus* (CMV). Risiko terjadinya infeksi CMV setelah dilakukan transfusi tidak dinilai pada kedua penelitian tersebut, namun dari studi lain didapatkan dari total 2061 transfusi sel darah merah leukoreduksi dan seronegatif CMV yang diberikan pada bayi prematur, tidak didapatkan infeksi CMV yang terkait dengan transfusi dengan angka kejadian infeksi CMV sebesar 0%.¹⁴

Pada salah satu studi yang termuat dalam meta-analisis oleh Fu dkk, yaitu studi Iowa oleh Bell dkk¹⁵ tahun 2005, ditemukan bahwa pada kelompok transfusi restriktif ditemukan lebih banyak *major adverse neurologic events* dibandingkan kelompok transfusi liberal sehingga transfusi dengan pendekatan restriktif dinilai lebih berisiko terhadap perkembangan sistem saraf pusat.¹⁵ Namun, pada studi lanjutan pada populasi yang sama di usia sekolah, ditemukan bahwa kelompok

yang diberi transfusi secara liberal memiliki performa neurokognitif yang lebih buruk.¹⁶ Pada pemeriksaan dengan MRI juga ditemukan volume otak yang lebih rendah pada populasi dengan transfusi liberal.¹⁶ Hal ini menunjukkan perbedaan pengaruh perbedaan batas transfusi pada jangka pendek dan jangka panjang. Salah satu mekanisme yang diduga berpengaruh adalah supresi eritropoietin endogen akibat transfusi pada kelompok dengan batas ambang transfusi liberal, yaitu eritropoietin menstimulasi pertumbuhan dan perbaikan jaringan otak. Selain itu, eritropoietin juga berpengaruh terhadap atenuasi selektif pada produksi sitokin dan inflamasi sehingga terdapat dua kemungkinan mekanisme yang menyebabkan defisit kognitif jangka panjang pada populasi dengan transfusi liberal yaitu supresi eritropoietin endogen dan inflamasi.¹⁶

Berdasarkan hasil telaah kritis yang telah dilakukan, berikut adalah penerapan telaah terhadap pasien pada ilustrasi kasus. Pasien bayi perempuan dengan usia gestasi 26 minggu dan berat 700 gram memiliki profil serupa dengan penelitian yang dibahas dalam telaah ini. Transfusi pada Hb 12,8 g/dL dan Ht 39,3% sesuai dengan kriteria batas ambang transfusi liberal. Pasien saat ini dirawat dengan menggunakan ventilator. Berdasarkan studi yang telah ditelaah secara kritis, transfusi yang dilakukan dengan kriteria ambang batas liberal dapat menurunkan durasi penggunaan ventilator dan durasi suplementasi oksigen, tetapi tidak mengurangi risiko kematian maupun kecacatan jika dibandingkan dengan transfusi dengan ambang batas restriktif.

Kesimpulan

Berdasarkan sajian kasus berbasis bukti ini, ambang batas transfusi liberal tidak mengurangi risiko kematian dan kecacatan jika dibandingkan dengan restriktif. Namun, dapat mengurangi durasi penggunaan ventilator, dan durasi suplementasi oksigen.

Saran

Dibutuhkan batasan ambang transfusi liberal transfusi pada bayi prematur untuk menghindari risiko jangka pendek maupun jangka panjang.

Daftar pustaka

1. UNICEF. Maternal and newborn health disparities in Indonesia. November 2016. [diakses tanggal 12 Januari 2023]. Didapat dari: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&e src=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj5vMbTxLX8AhV ETmwGHelzDJgQFnoECBQQAQ&url=https%3A%2F%2 Fdata.unicef.org%2Fresources%2Fmaternal-newborn-health-disparities-country-profiles%2F&usq=AOvVaw1MvZtP_ fYgWEOjSxNGpGZe.
2. Jeon GW, Sin JB. Risk factors of transfusion in anemia of very low birth weight infants. *Yonsei Med J* 2013;54:366.
3. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018;114:7-16.
4. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Neonatal Med* 2013;26:60-3.
5. The University of Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Critical appraisal tools. Oxford; 2022. [diakses tanggal 12 Januari 2023]. Didapat dari: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>.
6. Fu X, Zhao X, Weng A, Zhang Q. Comparative efficacy and safety of restrictive versus liberal transfusion thresholds in anemic preterm infants: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Annals Hematol* 2022;102:283-97.
7. Knee D, Knoop S, Davis AT, Rawson B, DiCarlo A, Olivero R. Outcomes after implementing restrictive blood transfusion criteria in extremely premature infants. *J Perinatol* 2019;39:1089-97.
8. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol* 2009;50:110-6.
9. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr* 2009;155:331-7.
10. Guillén Ú, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, dkk. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol* 2012;36:244-9.
11. Boix H, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Fernández MGE, González-Pacheco N, Martín A, dkk. Recommendations for transfusion of blood products in neonatology. *An Pediatr* 2022;97:60-8.
12. Perrone S, Lembo C, Gironi F, Petrolini C, Catalucci T, Corbo G, dkk. Erythropoietin as a neuroprotective drug for newborn infants: ten years after the first use. *Antioxidants* 2022;11:652-6.
13. Juul SE, Mayock DE, Comstock BA, Heagerty PJ. Neuroprotective potential of erythropoietin in neonates; design of a randomized trial. *Matern Heal Neonatol Perinatol* 2015;1:27-33.
14. Cassandra D, Josephson MD, Caliendo AM, Kirk AE, Easley MS. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low birth weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr* 2014;168:1054-62.
15. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, dkk. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-92.
16. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol* 2011;17:347-51.

Lampiran 1. Batas transfusi untuk dua strategi transfusi di antara semua studi yang layak

Studi	Restriktif	Liberal	Dosis per transfusi
Fan dkk, 2021	Ventilasi mekanis dengan FiO ₂ > 40% : Ht ≤35% atau Hb ≤11g/dL Ventilasi mekanis dengan FiO ₂ < 40% : Ht ≤30% atau Hb ≤10g/dL Anemia tanpa alat bantu napas: Ht ≤25% atau Hb ≤8 g/dL	Ambang batas yang meningkat dari ambang yang digunakan pada kelompok transfusi restriktif	15ml/kg
Liu dkk, 2012	Tanpa alat bantu napas (CPAP atau oksigen): Ht <21% Alat bantu napas karena Apneu: Ht >31% CPAP atau suplementasi oksigen: Ht >36%	Tanpa alat bantu napas (CPAP atau oksigen): Ht <30% Alat bantu napas karena Apneu: Ht >38% CPAP atau suplementasi oksigen: Ht >46%	15ml/kg
Wang dkk, 2013	Tanpa alat bantu napas (CPAP atau oksigen): Ht ≤25% Ventilasi mekanik: Ht ≤36% CPAP atau suplementasi oksigen: Ht ≤31%	Tanpa alat bantu napas (CPAP atau oksigen): Ht > 25% Ventilasi mekanik: Ht > 36% CPAP atau suplementasi oksigen: Ht > 31%	15-20ml/kg
Wu dkk, 2017	Hb <7 g/dL	Hb <10 g/dL	15-20ml/kg
Bell dkk, 2005	Tanpa alat bantu napas (CPAP atau oksigen): Ht ≤22% Ventilasi mekanik: Ht <34% CPAP atau suplementasi oksigen: Ht ≤28%	Tanpa alat bantu napas (CPAP atau oksigen): Ht ≤30% Ventilasi mekanik: Ht <46% CPAP atau suplementasi oksigen: Ht ≤38%	15ml/kg
Blank dkk, 1984	Nilai Hb sebelum tindakan pre-operatif < 10g/dL, takikardia (> 170 detik selama 4 hari), tidak ada peningkatan berat badan selama 7 hari (140kalori/kgbb/hari), dan apneu yang tidak responsif dengan teofilin.	Transfusi untuk mempertahankan Hb >10 g/dL	10ml/kg
Chen dkk, 2009	Ventilasi mekanik : Ht >35% CPAP: Ht >30% Napas spontan : Ht >22%	Ventilasi mekanik: Ht >45% CPAP: Ht >40% Napas spontan : Ht >30%	10ml/kg
Franz dkk, 2020	Usia: dari randomisasi hingga usia 7 hari Sakit kritis: Ht <34% Tidak sakit kritis: Ht <28% Usia: 8-21 hari Sakit kritis : Ht <30% Tidak sakit kritis: Ht <24% Usia: >21 hari Sakit kritis: Ht <27% Tidak sakit kritis: Ht <21%	Usia: dari randomisasi hingga usia 7 hari Sakit kritis: Ht <41% Tidak sakit kritis: Ht <35% Usia: 8-21 hari Sakit kritis : Ht <37% Tidak sakit kritis: Ht <31% Usia: >21 hari Sakit kritis: Ht <34% Tidak sakit kritis: Ht <28%	20ml/kg
Kirpalani dkk, 2006 Kirpalani dkk, 2020 Whyte dkk, 2009	Usia: 1-7 hari Alat bantu napas: Hb <11.5 g/dl (k); Hb <10.4 g/dl (s) Tanpa alat bantu napas: Hb <10.0 g/dl (k); Hb <9.0 g/dl (s) Usia: 8-14 hari Alat bantu napas: Hb <10.0 g/dl (k); Hb <9.0 g/dl (s) Tanpa alat bantu napas: Hb <8.5 g/dl (k); Hb < 7.7 g/dl (s) Usia: >15 hari Alat bantu napas: Hb <8.5 g/dl (k); Hb <7.7 g/dl (s) Tanpa alat bantu napas: Hb <7.5 g/dl (k); Hb <6.8 g/dl (s)	Usia: 1-7 hari Alat bantu napas: Hb <13.5 g/dl (k); Hb <12.2 g/dl (s) Tanpa alat bantu napas: Hb <12.0 g/dl (k); Hb <10.9 g/dl (s) Usia: 8-14 hari Alat bantu napas: Hb <12.0 g/dl (k); Hb <10.9 g/dl (s) Tanpa alat bantu napas: Hb <10.0 g/dl (k); Hb < 9.0 g/dl (s) Usia: >15 hari Alat bantu napas: Hb <10.0 g/dl (k); Hb <9.0 g/dl (s) Tanpa alat bantu napas: Hb <8.5 g/dl (k); Hb <7.7 g/dl (s)	15ml/kg
Widness dkk, 2005	Ventilator mekanik dengan ≥40% oksigen, sepsis, atau NEC: Ht <40% Ventilator mekanik dengan <40% oksigen atau CPAP dengan ≥40% suplementasi oksigen: Ht <35% CPAP: Ht <30% Prosedur pembedahan mayor: Ht <30%	Transfusi untuk mempertahankan nilai Hb rasional	15ml/kg

Studi	Restriktif	Liberal	Dosis per transfusi
Knee dkk, 2009	Alat bantu napas dengan > 40% oksigen (MAP > 7) : Ht ≤ 30% Alat bantu napas dengan < 40% oksigen (MAP ≥ 7) : Ht ≤ 30% Alat bantu napas dengan suplementasi oksigen MAP < 7 dengan gejala klinis : Ht < 20% Tanpa alat bantu napas: Ht < 18% dan nilai absolut retikulosit < 100.000 sel/mikroL	Alat bantu napas dengan suplementasi oksigen ≥ 35% : Ht ≤ 40% Alat bantu napas : Ht ≤ 30% Tanpa alat bantu napas : Ht ≤ 20%	15-20ml/kg

Hb, hemoglobin; Ht: hematokrit; CPAP, *continuous positive airway pressure*; k, kapiler; s, sentral; MAP, *mean arterial pressure*.