

Transfusion in Children with Hemoglobin Levels Less Than 8 g/dL: Restrictive or Liberal?

Murti Andriastuti

Tujuan:

1. Mengetahui patofisiologi pada anak dengan anemia
2. Mengetahui indikasi transfusi *packed red cells* (PRC) pada anak
3. Memahami pro dan kontra pemberian transfusi secara restriktif atau liberal

Anemia merupakan masalah kesehatan yang sering ditemui di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Berdasarkan penelitian *Global Burden of Disease* tahun 2019, prevalensi anemia sebesar 23.176,2 per 100.000 penduduk, atau sekitar 23% masyarakat di seluruh dunia diperkirakan mengalami anemia.¹ Berdasarkan peta persebaran usia, anemia lebih banyak ditemukan pada pasien berusia <10 tahun.¹ Hal ini menunjukkan bahwa kelompok usia anak rentan mengalami anemia. Berdasarkan data dari Sanuwar dkk., prevalensi anemia di Asia Selatan dan Asia Tenggara sebesar 57,3%.² Penelitian lain yang melibatkan 242 anak sekolah di Jakarta menunjukkan bahwa prevalensi anemia sebesar 14%.³ Berdasarkan data dari *World Health Organization* pada tahun 2019, prevalensi anemia pada anak usia 6—59 bulan sebesar 38%.

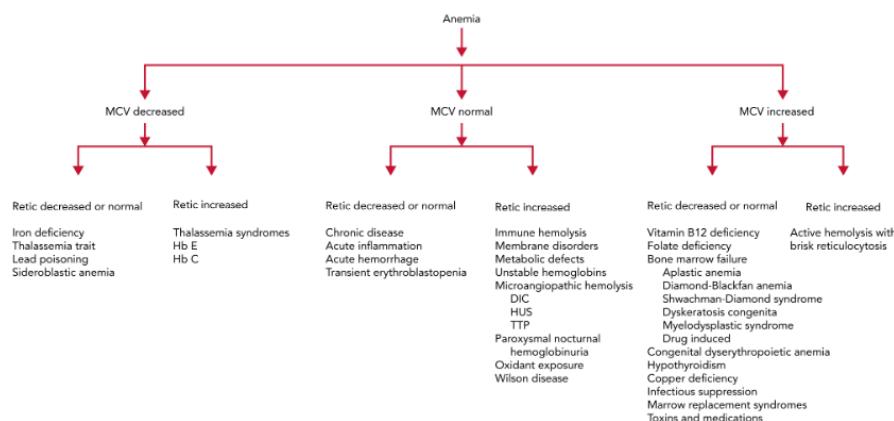
Anemia adalah suatu gejala sehingga harus dicari penyebabnya. Jika tidak ditangani dengan baik akan berdampak pada tumbuh kembang seorang anak. Blank dkk. menunjukkan bahwa anemia dapat memengaruhi kualitas hidup, menurunkan konsentrasi, mengganggu aktivitas fisik dan performa di sekolah.^{4,5} Tata laksana dalam penanganan anemia, terutama pada anemia berat, adalah dengan transfusi darah, dengan strategi transfusi yang dipertimbangkan berdasarkan kondisi klinis, kebutuhan, serta komorbiditas terutama pada pasien anak. Strategi yang umumnya digunakan untuk transfusi eritrosit adalah transfusi secara restriktif (konservatif) maupun agresif (liberal), dengan masing-masing ambang batas kadar Hb (Hb) untuk inisiasi protokol

transfusi berturut-turut adalah <7 g/dL dan 9,5 g/dL.⁶ Beberapa penelitian dengan subyek orang dewasa antara lain, Bjurström dkk. menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan luaran klinis antara kelompok pasien dewasa yang sakit kritis yang ditransfusi dengan strategi restriktif dibandingkan dengan strategi agresif, namun terdapat penurunan jumlah volume transfusi dan biaya jika menggunakan strategi restriktif.⁷ Penelitian Hayakawa dkk. pada pasien dewasa sakit kritis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan tingkat kesintasan 28 hari, mortalitas, dan komplikasi antara dua kelompok yang bermakna secara statistik, dan pemberian secara restriktif dikaitkan dengan jumlah volume transfusi yang lebih rendah.⁸

A. Definisi dan patogenesis anemia berat

Anemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan kadar Hb (atau hematokrit) yang turun lebih dari 2 standar deviasi di bawah rata-rata yang diharapkan untuk kelompok usia tertentu. Pada anak, tiap kelompok usia dan jenis kelamin memiliki batas bawah yang bervariasi. Gejala klinis anemia terjadi jika penurunan kadar Hb menyebabkan berkurangnya kapasitas darah untuk membawa oksigen. Pada kondisi Hb di bawah nilai 8g/dL, jumlah pengangkut oksigen menurun yang mengakibatkan jumlah oksigen ke jaringan berkurang. Pada keduaan tersebut dapat terjadi manifestasi klinis seperti penurunan tanda vital, status fungsional, hingga penurunan kesadaran.⁹

Secara umum, patogenesis dari anemia dapat diklasifikasi menjadi kongenital maupun didapat, akut atau kronik, dan hemolitik atau nonhemolitik. Anemia hemolitik dibagi lagi menjadi didapat atau diturunkan,



Gambar 1. Alur diagnosis banding anemia pasien pediatrik¹⁰

imun atau nonimun, akut atau kronik, intravaskular maupun ekstravaskular, dan apakah terdapat abnormalitas intrinsik maupun ekstrinsik. Berdasarkan parameter dari *mean corpuscular volume* dan retikulosit, berbagai diagnosis banding dari anemia dapat ditentukan dengan melihat gambar berikut.¹⁰

Literatur yang ada tidak secara spesifik menjelaskan terkait patofisiologi yang terjadi pada anak bila kadar Hb berkurang hingga mencapai angka di bawah 8 mg/dL. Akan tetapi, beberapa sumber menjabarkan komplikasi yang terjadi pada pasien dengan anemia berat. Anemia berkaitan dengan rendahnya kadar Hb di dalam darah, sehingga apabila kadar Hb rendah, dalam jangka pendek tubuh akan melakukan kompensasi dengan cara meningkatkan denyut jantung dan laju nafas. Apabila tidak segera ditangani, anemia dapat menimbulkan kegagalan organ.¹¹

Transpor oksigen ke seluruh tubuh merupakan peran utama sel darah merah. Ketika terjadi anemia dan jaringan kekurangan oksigen, tubuh juga melakukan kompensasi dengan meningkatkan produksi eritropoietin untuk meningkatkan produksi eritrosit, meningkatkan eritrosit 2,3-difosfoglisrat, mengurangi afinitas oksigen, dan mengeser kurva disosiasi oksigen ke kanan untuk meningkatkan pelepasan oksigen ke jaringan, meningkatkan curah jantung, dan secara selektif mengalirkkan darah ke organ-organ yang vital.¹² Berdasarkan hal tersebut, gejala dan tanda dari anemia bergantung pada durasi dan tingkat keparahannya. Pasien dengan anemia berat akut dapat menunjukkan tanda hipoksia, syok hipovolemik, gagal jantung kongestif, dan kejang yang dapat berujung pada kematian. Pada anemia kronis, dapat ditemukan gejala pucat, sesak, mudah lelah, sampai gagal tumbuh.¹⁰

B. Indikasi transfusi PRC pada pasien anak

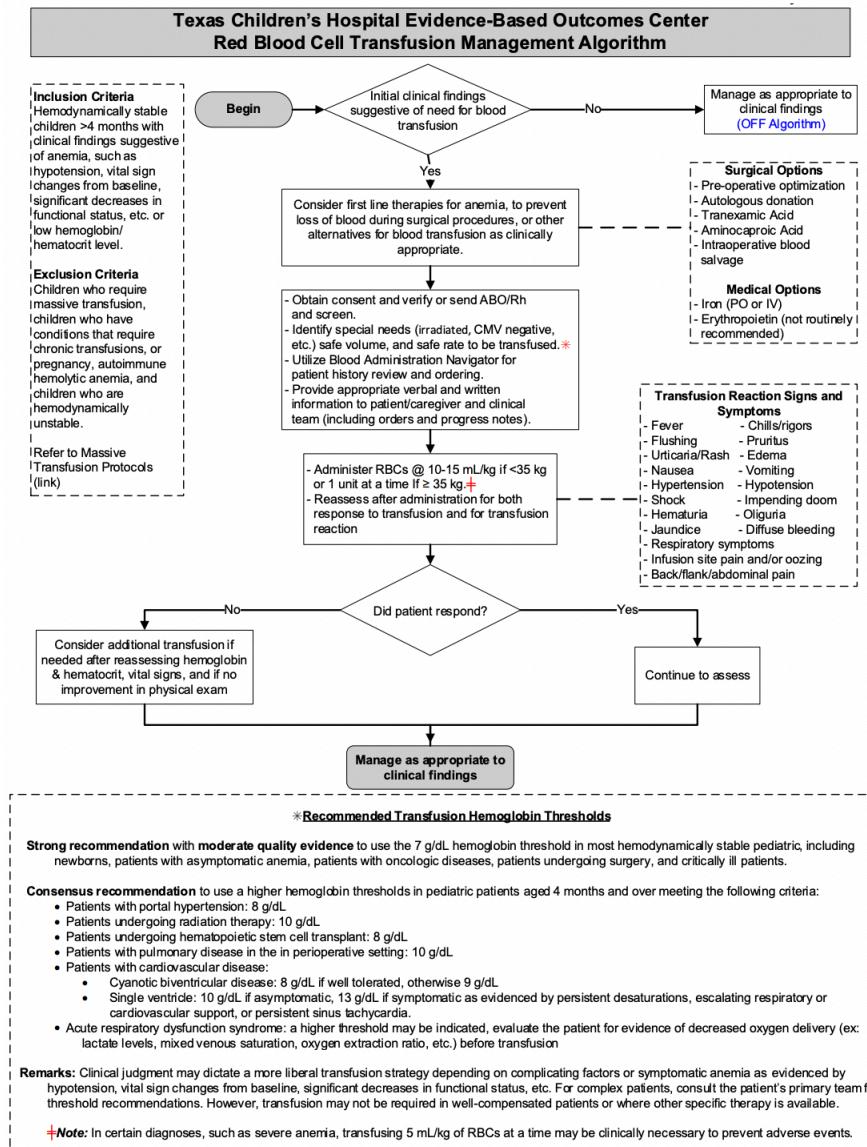
Berdasarkan kesepakatan umum, transfusi eritrosit diindikasikan pada pasien anak yang kehilangan darah sebanyak 15—20%. Namun, transfusi eritrosit juga bergantung dari karakteristik klinis dan efek samping yang dapat terjadi secara akut maupun lambat seperti reaksi transfusi, aloimunisasi, atau terjadi gangguan fisiologis (seperti hiperkalemia, hipotermia). Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai ambang batas kadar Hb untuk pemberian transfusi. Penelitian pada pasien dewasa saat kondisi kritis dengan ambang kadar Hb 7 g/dL perlu diberikan transfusi dibandingkan dengan ambang kadar Hb 10g/dL. Penelitian *Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit* (TRIPICU) dengan metode penelitian yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik terkait mortalitas, durasi rawat inap, risiko sepsis, reaksi transfusi, dan tingkat infeksi. Namun analisis subgrup pada pasien spesifik seperti pasien anak yang memiliki penyakit berat, sepsis, penyakit jantung nonsianotik, disfungsi respirasi, disfungsi neurologis,

dan trauma berat menunjukkan keuntungan transfusi darah restriktif bila kadar Hb <7 g/dL.¹³⁻¹⁵ Transfusi sel darah diberikan untuk meningkatkan oksigenasi jaringan. Pada saat pasien mengalami anemia, karena perdarahan akibat trauma, pembedahan, serta kondisi lain yang menyebabkan menurunnya kadar Hb.⁶

Sebelum pemberian transfusi, perlu dilakukan evaluasi diagnostik yang mencakup anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang yaitu tes laboratorium. Pada anamnesis, perlu mencari informasi terkait riwayat perdarahan, riwayat transfusi sebelumnya, kondisi penyakit penyerta karena dapat berhubungan dengan penurunan Hb yang terjadi, dan adanya riwayat alergi jika pasien pernah mendapat transfusi sebelumnya. Pada pemeriksaan fisis perlu melakukan penilaian tanda vital, perubahan status mental, adanya pucat ataupun tanda perdarahan. Pemeriksaan penunjang laboratorium yang diperlukan dilakukan adalah hematologi lengkap dan indikasi lain terkait kondisi pasien.⁶

Dalam pemberian transfusi, pada anak 4 bulan ke atas dengan hemodinamik stabil, termasuk anemia asimptomatik, pasien dengan penyakit keganasan, pasien yang menjalani operasi, dan kondisi-kondisi kritis lainnya dapat dilakukan transfusi dengan ambang batas 7g/dL. Manifestasi klinis yang harus dipertimbangkan untuk pemberian transfuse secara agresif antara lain adalah adanya komplikasi dari penurunan Hb, anemia simtomatik dengan hipotensi, tanda vital yang berubah dari baseline normal, penurunan status fungsional yang signifikan, dan kondisi lainnya yang mengancam nyawa. Namun, apabila kondisi tersebut tidak ada atau pada pasien yang terkompensasi dan didapat adanya terapi khusus lainnya, maka pemberian transfusi dapat dipertimbangkan terlebih dahulu untuk tidak menjadi pilihan utama.⁶

Berdasarkan *Guidelines for Transfusion of Pediatric Patients* oleh *New York State Council on Human Blood and Transfusion Service* disebutkan bahwa pada pasien kurang dari usia 4 bulan, dapat dilakukan transfusi segera apabila memiliki Hb di bawah 7g/dL dan gejala anemia, kehilangan darah akut $\geq 15\text{-}20\%$ dari volume darah total, kehilangan darah intra-operatif $\geq 15\%$ dari volume darah total, atau pada kondisi Hb <10 g/dL dengan ventilasi kontinu positif udara/ventilasi mekanik dengan tekanan rata udara <6 cm H₂O, oksigenasi dengan FIO₂ <35%, menggunakan oksigen melalui nasal kanul, bradikardi, takipneu, takikardia, berat badan yang tidak meningkat (<10 g/hari selama 4 hari menerima >100 kkal/kg/hari), atau pada Hb < 12 g/dL dengan ventilasi kontinu positif udara/ventilasi mekanik dengan tekanan rata udara >6-8 cm H₂O, dan oksigenasi dengan FIO₂ >35% melalui topi oksigen. Transfusi juga dapat dilakukan pada Hb <15 g/dL dengan penyakit paru kronis atau penyakit jantung sianotik/penyakit jantung kongestif atau pada *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO).¹⁶

**Gambar 1.** Alur transfusi eritrosit pasien anak berdasarkan Texas Children's Hospital⁶

Pada pasien dengan usia 4 bulan atau lebih dapat dilakukan transfusi apabila memiliki HB < 7 g/dL dengan hitung retikulosit yang rendah dan gejala anemia, kehilangan darah akut $\geq 15\text{-}20\%$ dari volume darah total, kehilangan darah intra-operatif $\geq 15\%$ dari volume darah total. Pada HB ≤ 8 g/dL (Hct <24%) transfusi juga dapat diberikan apabila dalam periode operatif, dengan gejala dan simptom anemia, dalam anemia kongenital atau anemia yang diperoleh dengan gejala, dalam kegagalan sumsum tulang. Pada

HB \leq 13 g/dL transfusi diberikan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular atau penyakit paru-paru yang sangat parah atau pada ECMO, penyakit lain yang berhubungan dengan produksi sel darah merah yang memerlukan transfusi kronis seperti β -Thalassemia dan aplasia sel darah merah (sindrom Diamond-Blackfan) yang tidak respons terhadap terapi farmakologis.¹⁶

Beberapa indikasi maupun kontraindikasi berdasarkan penggabungan berbagai pedoman yang dilakukan oleh Mohktar dkk. sebagai berikut:¹⁷

- Pada pasien anak dengan kanker, tidak ada rekomendasi nilai ambang Hb pratransfusi. Pasien yang sakit kritis atau berisiko sakit kritis dengan hemodinamik stabil, batas ambang kadar Hb untuk transfusi adalah 7—8 g/dL
- Pasien dengan aplasia eritrosit memiliki batas kadar Hb 8 g/dL untuk ditransfusi
- Pasien dengan penyakit sel sabit direkomendasikan untuk diberikan transfusi saat terjadi sekuestrasi limpa, hati, krisis aplastik, dan sindrom dada akut berat; saat eksaserbasi akut anemia akibat krisis aplastik atau sekuestrasi; pasien dengan gagal organ multipel, sindrom mesenterika, dan sepsis berat; pada pasien dengan sindrom dada akut dengan hipoksia
- Pasien sakit kritis di PICU maupun yang berisiko dengan hemodinamik tidak diberikan transfusi dengan konsentrasi Hb $>$ 7 g/dL, namun transfusi dapat diberikan jika pasien mengalami perdarahan yang mengancam nyawa tanpa harus mengetahui kadar Hb.
- Pada situasi pra-operasi, batas kadar Hb 7 g/dL dapat digunakan pada pasien anak stabil tanpa komorbiditas atau perdarahan.

Pada pasien neonatus, seluruh pedoman medukung batas ambang transfusi restriktif, sementara pada pasien neonatus prematur, batas ambang transfusi menyesuaikan dengan usia pasca lahir dan memerlukan oksigen atau tidak yang dapat dilihat di table berikut.¹⁷

Suggested transfusion threshold Hb (g/dl)			
Postnatal age	Ventilated	On oxygen/NIPPV	Off oxygen
First 24 h	<12	<12	<10
\leq week 1 (d1–7)	<12	<10	<10
Week 2 (d8–14)	<10	<9.5	<7.5†
\geq week 3 (d15 onwards)	<10	<8.5	<7.5†

Gambar 2. Nilai batas ambang kadar Hb pada neonatus prematur¹⁷

C. Pemberian transfusi secara agresif (liberal) atau konservatif (restriktif)

Carson dkk. melalui tinjauan sistematis dan meta-analisisnya menemukan bahwa strategi transfusi restriktif menurunkan risiko transfusi eritrosit sebesar 41% dari berbagai jenis kasus klinis, namun tidak ada perbedaan statistik yang bermakna antara strategi transfusi terhadap penurunan risiko mortalitas dalam tiga puluh hari, infark miokard, stroke, dan tromboembolisme.¹³ Yuliarto dkk. melibatkan 185 pasien pediatrik yang sakit kritis menemukan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok pasien yang ditransfusi secara restriktif dan liberal terhadap lama perawatan intensif, lama penggunaan ventilasi mekanis, dan tingkat mortalitas, dan menunjukkan bahwa yang lebih berpengaruh terhadap tiga indikator tersebut adalah peningkatan Hb dan kadar akhir Hb setelah transfusi.¹⁸ Penelitian Nellis dkk. dengan jumlah 61,770 kasus yang membutuhkan transfusi darah menunjukkan median batas ambang Hb pasien yang ditransfusi sebesar 7,9 g/dL, lebih tinggi dibandingkan batas Hb restriktif, walaupun perlu dijadikan catatan bahwa tidak ada pasien spesifik yang dieksklusi.¹⁹ Dari ketiga penelitian ini, terdapat kesimpulan bahwa batas ambang Hb pra-transfusi sangat bergantung dari situasi penyakit pasien serta kondisi klinis.

Penelitian Tanyildiz dkk. yang mencoba menganalisis pasien anak dengan penyakit jantung kongenital yang akan dioperasi menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik antara jumlah transfusi eritrosit yang diperlukan antara kelompok restriktif dibandingkan dengan liberal, dengan jumlah transfusi eritrosit lebih banyak pada kelompok liberal. Indikator klinis seperti perdarahan, operasi ulang, *acute kidney injury*, sepsis, tidak berbeda bermakna.²⁰ Maji dkk. meneliti pasien dengan sakit kritis dan anemia, dengan menggunakan metode transfusi restriktif kemudian pasien dipulangkan, ternyata tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik secara klinis maupun tindak lanjut jangka panjang.²¹ Melihat dari dampak ekonomi serta klinis, ternyata walaupun tingkat mortalitas lebih tinggi pada pasien anak yang ditransfusi dengan strategi liberal, tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok tersebut. Selain itu, terdapat penghematan biaya jika strategi restriktif dijalankan dibandingkan dengan strategi liberal.²²

Simpulan

Indikasi transfusi eritrosit pada pasien anak bergantung dari situasi klinis, kebutuhan, serta komorbiditas dari pasien. Berdasarkan berbagai temuan, tidak ada perbedaan luaran klinis jangka panjang dari pemberian transfusi secara restriktif maupun liberal. Walaupun begitu transfusi sebaiknya diberikan

jika memang terindikasi mengingat efek samping, komplikasi, selain juga pertimbangan ekonomi.

Daftar pustaka

1. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, dkk. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: Results from the global burden of disease study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14:185.
2. Sunuwar DR, Singh DR, Pradhan PMS, Shrestha V, Rai P, Shah SK, dkk. Factors associated with anemia among children in south and southeast asia: A multilevel analysis. *BMC Public Health.* 2023;23:343-52.
3. Andriastuti M, Ilmana G, Nawangwulan SA, Kosasih KA. Prevalence of anemia and iron profile among children and adolescent with low socio-economic status. *Int J Pediatr and Adolesc.* 2020;7:88-92
4. Blank PR, Tomonaga Y, Szucs TD, Schwenkglenks M. Economic burden of symptomatic iron deficiency - a survey among swiss women. *BMC Womens Health.* 2019;19:39-47.
5. Plessow R, Arora NK, Brunner B, Tzogiou C, Eichler K, Brugger U, dkk. Social costs of iron deficiency anemia in 6-59-month-old children in india. *PLoS One.* 2015;10:e0136581.
6. Evidence-Based Outcomes Center Texas Children's Hospital. Texas children's hospital evidence based outcomes center red blood cell transfusion evidence-based guideline. Texas: Evidence-Based Outcomes Center Texas Children's Hospital; 2023.
7. Bjurstrom MF, Linder YC, Kjeldsen-Kragh J, Bengtsson J, Kander T. Adherence to a restrictive red blood cell transfusion strategy in critically ill patients: An observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024;1:1-9.
8. Hayakawa M, Tagami T, Kudo D, Ono K, Aoki M, Endo A, dkk. The restrictive red blood cell transfusion strategy for critically injured patients (restric) trial: a cluster-randomized, crossover, non-inferiority multicenter trial of restrictive transfusion in trauma. *J Intensive Care.* 2023;11:34-45.
9. Thornburg CD. Anemias. In: Kliegman RM, Blum NJ, Tasker RC, Wilson KM, St Geme III JW, Schuh AM, dkk, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics.* edisi 22. Philadelphia: Elsevier; 2024. hlm. 2926-30.
10. Gallagher PG. Anemia in the pediatric patient. *Blood.* 2022;140:571-93.
11. Badireddy M, Baradhi KM. Chronic anemia. *Statpearls* 2023 Feb 9. [diakses tanggal 28 April 2024]. Terdapat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534803/>.
12. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:14-8.
13. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, dkk. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12:CD002042.

14. Mo YD, Delaney M. Transfusion in pediatric patients: Review of evidence-based guidelines. *Clin Lab Med.* 2021;41:1-14.
15. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, dkk. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007;356:1609-19.
16. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Guidelines for transfusion of pediatric patients. Albany: New York State Department of Health; 2016.
17. Mokhtar G, Adly A, Baky AA, Ezzat D, Hakeem GA, Hassab H, dkk. Transfusion of blood components in pediatric age groups: an evidence-based clinical practice guideline adapted for the use in Egypt using 'adapted adapte'. *Ann Hematol.* 2024;103:1373-88.
18. Yuliarto S, Kadafi KT, Azizah LN, Susanto WP, Khalasha T. Impact of restrictive versus liberal transfusion and clinical outcomes in critically ill children: a retrospective observational study. *Health Sci Rep.* 2022;5:e898.
19. Nellis ME, Goel R, Hendrickson JE, Birch R, Patel RM, Karafin MS, dkk. Transfusion practices in a large cohort of hospitalized children. *Transfusion.* 2021;61:2042-53.
20. Tanyildiz M, Gungormus A, Erden SE, Ozden O, Bicer M, Akcevin A, dkk. Approach to red blood cell transfusions in post-operative congenital heart disease surgery patients: when to stop? *Cardiol Young.* 2024;34:676-83.
21. Maji M, Mandal S, Bhat NK, Negi G, Agarwal S. Prevalence of anemia among pediatric critical care survivors and impact of restrictive transfusion strategy on it: a study from North India. *Iraqi J Hematol.* 2020;9:1-6
22. Radebe PBS, Jeena PM. Red blood cell concentrate transfusion strategies utilised at a tertiary-level paediatric intensive care unit: a descriptive study on impact and cost. *SAJCH.* 2018;12:164-9.