

Laporan kasus berbasis bukti

Efektivitas Premedikasi untuk Pencegahan Reaksi Transfusi

Nadia Devina Esmeralda, Novie Amelia Chozie

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

Latar belakang. Penggunaan premedikasi sebelum transfusi meskipun masih digunakan secara luas namun menjadi kontroversi sampai saat ini karena efektivitasnya belum diketahui dengan pasti.

Tujuan. Mengetahui efektivitas pemberian premedikasi untuk mencegah reaksi transfusi.

Metode. Penelusuran pustaka secara *online* dengan mempergunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane Library*, dan *Google*. Kata kunci yang digunakan adalah "*premedication*", "*transfusion*" dan "*transfusion reaction*".

Hasil. Terdapat 3 artikel yang dianggap relevan dengan masalah. Penelitian retrospektif penggunaan premedikasi pada pasien yang diberikan transfusi dengan asetaminofen dan difenhidramin tidak terdapat perbedaan dalam kejadian reaksi transfusi antara kelompok yang diberikan premedikasi dengan plasebo. Penelitian prospektif selama 3 tahun menyimpulkan bahwa pemberian premedikasi dapat dikurangi tanpa meningkatkan reaksi transfusi. *Cochrane Collaboration* melakukan telaah sistematik mengenai premedikasi mendapatkan hasil, reaksi alergi pada kelompok premedikasi RR 1,45 (0,78-2,72) dan untuk reaksi demam didapatkan hasil pada kelompok premedikasi RR 0,52 (0,21-1,25).

Kesimpulan. Pemberian premedikasi sebelum transfusi tidak terbukti efektif dalam mencegah reaksi transfusi.

Sari Pediatri 2015;17(4):312-6.

Kata kunci: tranfusi darah, premedikasi, reaksi tranfusi

Evidence base case report

Effectiveness of Premedication in Preventing Blood Transfusion Reaction

Nadia Devina Esmeralda, Novie Amelia Chozie

Background. The use of premedication before blood transfusion is widespread. Yet the efficacy of such premedication has not been rigorously tested and still controversial.

Objective. To know the effectivity of premedication in preventing blood transfusion reaction.

Methods. Literature search using electronic database: *Pubmed*, *Cochrane Library* and *Google* with key words "*premedication*", "*transfusion*" dan "*transfusion reaction*".

Results. There are 3 articles regarding premedication prior to transfusion. Retrospective study showed that the incidence of transfusion reaction didn't significantly different by giving acetaminophen and diphenhydramine compare to placebo. Three years prospective study conclude that consumption of premedication can be reduced without increasing transfusion reaction. *Cochrane Systematic review* showed that allergic reaction in the premedication group had RR 1,45 (0,78-2,72) and fever reaction in this group had RR 0,52 (0,21-1,25).

Conclusion. Pretransfusion medications, with any regimen, did not reduced the risk of blood transfusion reactions.

Sari Pediatri 2015;17(4):312-6.

Keywords: *blood transfusion, premedication, transfusion reaction*

Alamat korespondensi: Dr. Novie Amelia Chozie, SpA(K). Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM. Jl. Diponegoro no 71, Jakarta Pusat 10430. E-mail : *novie@ikafkui.net, novie.amelia@ui.ac.id*

Angka kejadian reaksi transfusi non-hemolisis akut bervariasi hingga 38% dari seluruh transfusi trombosit dan sel darah merah. Reaksi yang sering terjadi adalah demam non-hemolisis 1,7%-30% dan reaksi alergi 1%-3%.¹⁻³ Beberapa penelitian melaporkan kejadian reaksi transfusi berkurang dengan menggunakan produk darah aferesis dari donor tunggal dan produk darah lekoreduksi disertai dengan penggunaan premedikasi. Premedikasi adalah pemberian obat sebelum transfusi yang bertujuan untuk mencegah reaksi transfusi.^{3,4}

Penggunaan premedikasi ini sering digunakan, meliputi antara 50%-80% transfusi. Obat premedikasi yang paling sering digunakan adalah asetaminofen, difenhidramin, dan hidrokortison, baik tunggal maupun kombinasi. Penggunaan premedikasi sebelum transfusi masih digunakan secara luas, tetapi menjadi kontroversi sampai saat ini karena efektivitasnya belum jelas. Untuk itu diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut, pada anak yang mendapat transfusi, apakah pemberian premedikasi dapat mencegah reaksi transfusi akut non-hemolisis?

Sajian kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian premedikasi untuk mencegah reaksi transfusi

Kasus

Seorang anak lelaki, 12 tahun datang ke Poliklinik Thalassemia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dengan keluhan pucat disertai lemas sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Pasien didiagnosis thalassemia beta saat usia 1 tahun 7 bulan dan secara rutin mendapatkan transfusi sel darah merah tiap bulan. Saat usia 7 tahun, pasien mengalami reaksi transfusi berupa urtikaria, *flushing*, dan menggigil. Reaksi transfusi teratasi dengan pemberian difenhidramin. Pasien selanjutnya menggunakan sel darah merah cuci setiap transfusi. Empat tahun kemudian (usia 11 tahun), pasien kembali mengalami reaksi transfusi berupa gatal dan menggigil, teratasi dengan difenhidramin dan deksametason. Sejak saat itu pasien mendapat premedikasi difenhidramin 1 mg/kg BB dan deksametason 0,1 mg/kg BB intravena sebelum transfusi darah merah cuci setiap bulan. Hasil pemeriksaan *Coombs test* didapatkan kompatibel mayor dan minor. Terdapat riwayat atopi di keluarga, yaitu ayah pasien menderita asma. Riwayat alergi obat disangkal.

Pemeriksaan fisis saat di poliklinik Thalassemia pasien tampak kompos mentis, tidak sesak maupun sianosis, berat badan 35 kg dan tinggi badan 145 cm (gizi cukup dengan BB/TB = 90%). Tanda vital berada dalam batas normal. Pada kulit terdapat hiperpigmentasi, konjungtiva pucat, splenomegali Schuffner II dan tidak terdapat hepatomegali. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar Hb 7,1 g/dL, hematokrit 17,1%, leukosit 5880/ μ L, trombosit 155.000/uL. Pasien mendapat transfusi sel darah merah cuci dengan premedikasi sebelumnya. Pada observasi klinis sebelum, selama dan pasca transfusi didapatkan tanda vital stabil dan tidak ditemukan reaksi transfusi. Sebulan kemudian pasien kembali datang karena pucat dan transfusi rutin, tidak dilakukan premedikasi dan tidak didapatkan reaksi akut transfusi baik demam atau reaksi alergi lainnya.

Metode penelusuran literatur

Untuk menjawab masalah tersebut dilakukan penelusuran pustaka secara *online* dengan menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane Library*, dan *Google*. Kata kunci yang digunakan adalah "premedication", "transfusion" dan "transfusion reaction". Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria tersebut, didapatkan enam belas artikel namun setelah ditelaah lebih lanjut hanya tiga artikel yang dianggap relevan dengan masalah. *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.⁵

Hasil penelusuran literatur

- I. Studi kohort (*level of evidence 2*)
 1. Sanders dkk⁶ melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2002, tentang penggunaan premedikasi pada pasien yang diberikan transfusi yang dimanipulasi. Premedikasi yang diberikan adalah asetaminofen dan difenhidramin. Jumlah subyek penelitian 385 pasien yang menerima 7900 transfusi, terdiri dari 4280 transfusi trombosit aferesis dari donor tunggal dan 3620 menerima transfusi darah merah lekoreduksi. Premedikasi asetaminofen diberikan pada 1064 (13%) transfusi, difenhidramin pada 1271 (16%) transfusi, dan kombinasi keduanya pada 3044 (38%) transfusi. Reaksi alergi ditemukan pada

0,9% dari 4315 transfusi yang mendapat premedikasi difenhidramin dan 0,56% dari 3585 transfusi tanpa premedikasi difenhidramin. Reaksi transfusi berupa demam dan alergi lebih sering dijumpai pada kelompok yang diberikan premedikasi, namun dari hasil analisis multivariat tidak didapatkan peningkatan risiko terjadinya reaksi alergi pada pemberian premedikasi difenhidramin (OR: 1,74 IK 95%: 0,99-3,06; $p=0,054$) dan tidak didapatkan peningkatan risiko terjadinya reaksi demam pada kelompok premedikasi asetaminofen (OR: 1,74 IK 95%: 0,71-4,23; $p=0,22$). Disimpulkan tidak terdapat perbedaan dalam kejadian reaksi transfusi antara kelompok yang diberikan premedikasi dengan plasebo.

2. Penelitian prospektif dilakukan oleh Patterson dkk³ untuk melihat efektivitas premedikasi untuk mencegah reaksi transfusi pada transfusi. Penelitian ini dilakukan selama 3 tahun (1996-1998). Premedikasi yang digunakan sesuai dengan riwayat reaksi transfusi yang dialami sebelumnya, asetaminofen untuk riwayat reaksi demam sebelumnya, antihistamin untuk riwayat reaksi urtikaria sebelumnya, kortikosteroid atau meperidin digunakan pada pasien dengan riwayat menggigil saat transfusi. Penelitian tahun pertama melihat penggunaan premedikasi dan kejadian reaksi transfusi, didapatkan hasil 73% transfusi menggunakan premedikasi dan reaksi transfusi terjadi pada 30,5% (IK 95%: 28%-33%). Pada tahun kedua dilakukan standarisasi penggunaan premedikasi, terdapat penurunan penggunaan premedikasi yaitu 50% dari transfusi dan reaksi transfusi yang terjadi sebesar 26% (IK 95%: 17%-22%). Tahun ketiga menggunakan trombosit lekoreduksi dan standarisasi premedikasi, didapatkan penurunan reaksi transfusi 19% (IK 95%: 17-22%). Untuk trombosit lekoreduksi terdapat hubungan bermakna antara umur trombosit dan reaksi transfusi ($p=0,04$), sedangkan untuk non lekoreduksi tidak terdapat hubungan bermakna ($p=0,5$). Peneliti menyimpulkan penggunaan premedikasi dapat dikurangi tanpa meningkatkan reaksi transfusi.

- II. Studi sistematik review (*level of evidence: 1*) *Cochrane Collaboration*⁷ pada tahun 2010 melakukan telaah sistematik mengenai premedikasi dalam mencegah reaksi transfusi akut non hemolisis berupa alergi dan demam. Dari studi tersebut mendapatkan tiga uji klinis yang dilakukan pada tahun 1992-2008 dengan subjek penelitian pasien yang mendapat transfusi dengan atau tanpa riwayat reaksi transfusi sebelumnya. Reaksi yang dinilai adalah demam dengan atau tanpa menggigil dan urtikaria di kulit dengan atau tanpa gatal. Uji klinis oleh Kennedy dkk pada tahun 2008 membandingkan asetaminofen 500 mg oral dan difenhidramin 25 mg intravena dengan plasebo.¹ Uji klinis oleh Wang dkk¹⁵ tahun 2002 membandingkan asetaminofen 650 mg oral dan difenhidramin 25 mg intravena dengan plasebo. Hasil penelitian ini mendapatkan tidak ada perbedaan kejadian reaksi alergi (RR 1,45 IK 95%: 0,78-2,72 ; RR 0,13 IK 95%: 0,01-2,39) dan reaksi demam (RR: 0,52 IK 95%: 0,22-1,26; RR 1,77 IK 95%: 0,57-5,49) pada kelompok premedikasi dan plasebo. Uji klinis oleh Wang dkk¹⁵ tahun 1992 membandingkan 50 mg hidrokortison intravena dengan 50 mg difenhidramin intravena, didapatkan hasil hidrokortison dosis rendah lebih efektif dalam mencegah reaksi demam dibandingkan difenhidramin (OR 2,38, IK 95%: 1,07-5,26). Dari telaah kritis ini didapatkan hasil untuk reaksi alergi pada kelompok premedikasi RR 1,45 (0,78-2,72) dan untuk reaksi demam didapatkan hasil pada kelompok premedikasi RR 0,52 (0,21-1,25). Disimpulkan bahwa efektivitas pemberian premedikasi masih belum jelas meskipun pada pasien dengan riwayat reaksi transfusi sebelumnya.

Pembahasan

Reaksi transfusi dibagi menjadi 2 yaitu imunologik dan non imunologik. Reaksi transfusi imunologik dibagi menjadi reaksi cepat dan lambat. Sedangkan reaksi imunologik cepat terdiri dari reaksi transfusi hemolitik imun, reaksi demam non-hemolisis, reaksi alergi dan *transfusion related acute lung injury (TRALI)*. Reaksi imunologik lambat terdiri dari: reaksi transfusi hemolitik lambat, aloimunisasi dan *transfusion associated graft versus host disease (GVHD)*.⁸ Reaksi

alergi dan demam merupakan reaksi transfusi akut non-hemolisis yang paling sering terjadi.¹⁻³

Reaksi demam non hemolisis akut dilaporkan terjadi pada 30% transfusi, kejadiannya berkurang menjadi kurang dari 1 persen dengan penggunaan produk darah aferesis dan lekoreduksi.⁹ Reaksi demam non hemolisis jika terjadi peningkatan suhu 1°C dari suhu basal dengan atau tanpa menggigil, reaksi ini harus dibedakan dengan demam akibat hemolisis atau kontaminasi bakteri pada produk darah. Pada umumnya reaksi tersebut terjadi dalam jam pertama transfusi.^{9,10,11} Demam terjadi melalui dua mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama adalah interaksi antara antibodi sitotoksik resipien dengan antigen spesifik donor. Kompleks antigen antibodi yang terbentuk akan merangsang pengeluaran sitokin sebagai pirogen endogen yang menimbulkan demam. Sitokin yang berkaitan adalah interleukin (IL)- β , IL-6 dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Mekanisme kedua berkaitan dengan proses penyimpanan trombosit yang menyebabkan pengeluaran sitokin aktif oleh residu leukosit. Risiko reaksi transfusi meningkat dua kali lipat pada waktu penyimpanan darah/komponen 3-5 hari dibandingkan dengan waktu penyimpanan 1-2 hari.^{4,7}

Reaksi akut alergi ditandai dengan urtikaria atau eritem dengan atau tanpa rasa gatal. Pada keadaan lanjut reaksi alergi ini dapat disertai dengan gejala sistemik seperti sesak, mengi, hipotensi, takikardia, penurunan kesadaran, syok bahkan kematian. Reaksi alergi tersebut merupakan reaksi hipersensitivitas tipe I yang melibatkan imunoglobulin E yang berinteraksi dengan antigen dan menyebabkan granulasi dari sel mast dan basofil yang melepaskan histamin, eosinofil dan *neutrophyl chemotaxic factor*.⁹

Premedikasi telah digunakan secara luas sejak tahun 1950 untuk mencegah reaksi transfusi, di Amerika penggunaannya mencapai 50%-80%.¹¹ Premedikasi yang sering digunakan adalah golongan asetaminofen dan difenhidramin. Asetaminofen efektif mengatasi demam dengan cara merangsang inhibitor siklooksigenase, mempunyai efek analgesik dan antipiretik kuat, serta sebagai antiinflamasi ringan. Pada penggunaan asetaminofen jangka panjang terdapat risiko hepatotoksitas. Difenhidramin merupakan golongan antihistamin yang digunakan pada reaksi alergi. Efek samping difenhidramin berupa efek antikolinergik, gangguan atensi, memori, psikomotor, dan delirium karena dapat menembus sawar darah otak.^{10,11} Pada

sepuluh tahun terakhir, terdapat empat penelitian yang melaporkan premedikasi antipiretik, antihistamin dan kortikosteroid tidak efektif dalam mencegah reaksi transfusi.^{1,3,6,7} Penggunaan premedikasi saat ini telah mengalami penurunan dibandingkan sebelumnya. Fry dkk¹³ melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2007 dan melaporkan penggunaan premedikasi menurun hingga 1,6% pada seluruh transfusi.

Menurut King dkk⁴ (*level of evidence: 2*), penggunaan produk darah lekoreduksi dapat mengurangi kejadian reaksi demam non-hemolisis dari 0,37% menjadi 0,19%, angka kejadian reaksi demam akut menurun seiring dengan peningkatan penggunaan produk lekoreduksi. Sefidan dkk¹² melaporkan produk darah cuci trombosit maupun sel darah merah dapat mengurangi risiko terjadinya reaksi alergi akut menjadi 0,5%. Pasien tersebut mempunyai riwayat terjadi reaksi transfusi akut berupa alergi. Penelitian Sanders dkk⁶ (*level of evidence:2*) melaporkan tidak terdapat perbedaan dengan pemberian premedikasi pada kelompok dengan riwayat reaksi transfusi sebelumnya.

Panduan klinis transfusi darah merah yang dikeluarkan oleh *American Society of Hematology* pada tahun 2012 tidak merekomendasikan pemberian premedikasi untuk mencegah reaksi transfusi. Pemberian produk darah yang dimanipulasi : lekoreduksi, sel darah merah cuci dan iradiasi dilakukan untuk mengurangi risiko terjadinya reaksi demam akut non hemolisis, reaksi anafilaksis dan *graft versus host disease*. Reaksi transfusi yang terjadi dapat diatasi dengan pemberian antipiretik dan antihistamin sesuai dengan jenis reaksinya.¹⁴

Kesimpulan

Pemberian premedikasi sebelum transfusi tidak terbukti efektif dalam mencegah reaksi transfusi. Penggunaan produk darah yang dimanipulasi, lekoreduksi, trombosit aferesis dari donor tunggal dan iradiasi dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko terjadinya reaksi transfusi.

Daftar pustaka

1. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, Cruz JM, Pomper GJ. A prospective, randomized, double-blind controlled trial

- of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion* 2008;48:2295-91.
2. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion* 2011;51:1716-22.
 3. Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannach B, dkk. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile nonhemolytic platelet transfusion reactions. *Transfusion Med* 2000;10:199-206.
 4. King KE, Shirey RS, Toman SK, Kennedy DB, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decrease the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004;44:25-9.
 5. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. Diakses pada tanggal 3 April 2014. Diunduh dari <http://www.ebcm.net/index.aspx?0=5653>.
 6. Sanders R, Maddirala S, Geiger T, Pounds S, Sandlund J, Raul C, dkk. Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucoreduced blood products in children. *Br J Haematol* 2005;130:781-7.
 7. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Gonzales LE, Gonzales GL, Malagon NR. Pharmacological interventions of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1-27.
 8. Sudarmanto B, Sumantri AG. Transfusi darah dan transplantasi. Dalam: Permono HB, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI;2005.h.217-26.
 9. Tobian AAR. Prevention of febrile nonhemolytic and allergic transfusion reactions with pretransfusion medication : is this evidence-based medicine ? *Transfusion* 2008;48:2274-6.
 10. Geiger L, Howard S. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: Good Prophylaxis or Bad Practice? *Transfusion Med Rev* 2007; 21:1-12.
 11. Tobian AAR, King KE, Ness PM. Transfusion premedications : a growing practice not based on evidence. *Transfusion* 2001;47:1089-96.
 12. Sefidan IW, Ali AA, DeMoor PA, Martinez S, Curtin P, Lane T. Implementing inpatient, evidence-based, antihistamine-transfusion premedication guidelines at single academic US hospital. *J Community Support Oncol* 2014;2:56-63.
 13. Fry JL, Arnold DM, Clase CM, Crowther MA, Holbrook AM, Traore AN, dkk. Transfusion premedication to prevent acute transfusion reactions : a retrospective observational study to assess current practices. *Transfusion* 2010;50:1722-30.
 14. Weinstein R. Clinical practice guide on red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58.
 15. Wang JS, Sackett DJ, Yuan YM. Randomized clinical controlled cross-over trial (RCT) in the prevention of blood transfusion febrile reactions with small dose hydrocortisone versus anti-histamines (abstrak). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1992;31:536-8.