

## [ TINJAUAN PUSTAKA ]

### Transfusi Darah dalam *Post Partum Haemorrhage* (PPH)

Rodiani,<sup>1</sup> Bernolian N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

*Post partum haemorrhage* (PPH) merupakan penyebab kematian maternal yang penting meliputi hampir dari seluruh kematian maternal di seluruh dunia. Salah satu target *Millenium Development Goals* (MDGs) adalah menurunkan angka kematian ibu sebesar tiga perempatnya pada tahun 2015. Dalam mengatasi PPH yang berat dan abnormal sehingga terjadi penurunan volume darah sebaiknya diberikan transfusi darah. Perdarahan menyebabkan morbiditas dan kematian ibu baik pada masa antepartum maupun pasca melahirkan. Menurut *World Health Organization* (2008), transfusi darah dilakukan jika Hb <7 g% dan sampel darah yang mau ditransfusikan bebas dari infeksi menular yang dapat ditularkan lewat transfusi darah. Reaksi transfusi yang terjadi terbagi dua komplikasi akut dan lambat. Reaksi akut yang dapat dijumpai adalah reaksi hipersensitif, *overload* cairan, kontaminasi bakteri dan virus, komplikasi metabolik lainnya hingga terjadi keadaan syok anafilaktik. Komplikasi lambat yang dijumpai berupa reaksi hemolitik lambat dan *graft versus host disease*. Transfusi perdarahan menyesuaikan keperluan berdasarkan komponen darah yang hilang atau kurang. Apabila terjadi DIC yang membutuhkan pertolongan segera, maka transfusi harus segera diberikan tanpa memandang komponen mana yang dibutuhkan berupa transfusi *whole blood*. Simpula, transfusi darah dilakukan oleh karena adanya tanda-tanda penurunan volume darah pada keadaan PPH yang abnormal. Pemberian transfusi baik komponen, darah saja atau *whole blood* masing-masing sudah mempunyai fungsi sesuai faktor komponen darah yang kurang atau hilang. [JK Unila. 2016; 1(1):173-178]

**Kata Kunci:** transfusi darah, *post partum haemorrhage*, komponen darah

### Blood Transfusion on Postpartum haemorrhage

#### Abstract

Postpartum haemorrhage (PPH) is an important cause of maternal deaths include almost of all maternal deaths worldwide. One of the targets of the Millennium Development Goals (MDGs) is to reduce maternal mortality by three-quarters by 2015. In order to overcome the severe PPH and abnormal resulting in decreased blood volume should be given a blood transfusion. Bleeding causes maternal morbidity and mortality both during antepartum and postpartum. According to WHO (2008), blood transfusions performed if Hb <7g% and transfused blood sample would be free from contagious infection that can be transmitted through blood transfusions. Transfusion reactions that occur divided acute complications and slow. Acute reactions that can be found is a hypersensitive reaction, fluid overload, bacterial and viral contamination, other metabolic complications until a state of shock anafilaktik. Complications encountered slow form of hemolytic reactions slow and graft versus host disease. Transfusion bleeding adapted the basis of the components of blood loss or less. In the event of DIC who need help immediately, the transfusion should be given regardless of which components are needed in the form of whole blood transfusion. Conclusion, blood transfusion because of the signs of decline in the volume of blood in an abnormal state of PPH. Either component transfusion, the blood only or whole blood each already has a function according to the factor of poor blood components. [JK Unila. 2016; 1(1):173-178]

**Keywords:** blood components, blood transfusion, post partum haemorrhage

Korespondensi: dr. Rodiani, M.Sc, Sp. OG | Jl. Prof. Soemantri Brojonegoro No 1 | HP. 08122517435  
e-mail rodianimoekroni@gmail.com

#### Pendahuluan

*Post partum haemorrhage* (PPH) merupakan penyebab kematian maternal yang penting meliputi hampir dari seluruh kematian meternal di seluruh dunia (28%). Kejadiannya ditemukan 10-60% dari suatu kehamilan. Salah satu target *Millenium Development Goals* (MDGs) adalah menurunkan angka kematian ibu sebesar tiga perempatnya pada tahun 2015. Jika hal ini ingin dicapai, maka kematian ibu yang disebabkan oleh perdarahan pasca-

salin/*postpartum haemorrhage* juga harus menurun secara bermakna.<sup>1,2</sup>

Penyebab perdarahan pasca-salin yang paling sering adalah uterus tidak dapat berkontraksi baik untuk menghentikan perdarahan dari bekas insersi plasenta (*tone*), trauma jalan lahir (trauma), sisa plasenta atau bekuan darah yang menghalangi kontraksi uterus yang adekuat (*tissue*), dan gangguan pembekuan (*thrombin*). Pada praktiknya, jumlah perdarahan pasca-salin jarang

sekali diukur secara objektif dan tidak diketahui secara jelas manfaatnya dalam penatalaksanaan PPH serta luaran yang dihasilkan.<sup>3</sup>

Menurut *World Health Organization* (2001)<sup>4</sup>, walaupun seorang perempuan bertahan hidup setelah mengalami pendarahan pasca persalinan, namun selanjutnya akan mengalami kekurangan darah yang berat (anemia berat) dan akan mengalami masalah kesehatan yang berkepanjangan. Efek perdarahan pada ibu hamil tergantung pada volume darah saat ibu hamil, seberapa tingkat hipervolemia yang sudah dicapai dan kadar hb sebelumnya. Anemia dalam kehamilan yang masih tinggi di Indonesia (46%) serta fasilitas transfusi darah yang masih terbatas menyebabkan PPH akan mengganggu penyembuhan pada masa nifas, proses involusi, dan laktasi.<sup>3,4</sup>

Selain itu, beberapa pasien mungkin saja membutuhkan intervensi yang lebih walaupun jumlah perdarahan yang dialaminya lebih sedikit apabila pasien tersebut berada dalam kondisi anemis. Intervensi yang harus dilakukan dalam mengatasi anemia akut tersebut adalah transfusi darah. Transfusi darah adalah proses menyalurkan darah atau produk berbasis darah dari satu orang ke sistem peredaran orang lainnya. Transfusi darah berhubungan dengan kondisi medis seperti kehilangan darah dalam jumlah besar disebabkan trauma, operasi, syok dan tidak berfungsinya organ pembentuk sel darah merah. Transfusi dapat berupa produk-produk salah satu komponen darah saja atau *whole blood*.<sup>4</sup>

Meskipun transfusi darah dapat menyelamatkan jiwa, namun tindakan ini bukan tanpa risiko. Dahulu infeksi menjadi risiko utama transfusi darah, tetapi kini hal itu semakin sangat langka terjadi karena pengujian yang hati-hati dan skrining donor. Sebaliknya, reaksi transfusi dan masalah diluar infeksi menjadi masalah yang paling umum.

Permasalahan pada pembahasan ini adalah bagaimana mengatasi keadaan anemia akut akibat PPH yang membutuhkan tindakan transfusi darah yang cepat dan tepat serta aman sehingga kematian ibu akibat perdarahan dapat dihindari.

## Isi

Perdarahan akut dan anemia kronis dalam kehamilan adalah penyebab utama morbiditas dan kematian ibu di seluruh dunia. Anemia pada kehamilan juga meningkatkan kemungkinan hambatan pertumbuhan dalam kandungan, kelahiran prematur, dan kehilangan janin.<sup>5</sup> Menurut WHO (2001)<sup>4</sup>, anemia pada kehamilan adalah konsentrasi hemoglobin <11 g/dl pada trimester pertama dan ketiga, dan <10,5 g/dl pada trimester kedua.<sup>4,5</sup> Jika tingkat Hb <10,5 g/dl pada saat ante natal care (ANC) dan hemoglobinopati telah disingkirkan maka pemberian besi oral menjadi pengobatan lini pertama.<sup>4</sup>

Farmakologi untuk mencegah anemia adalah 120 mg besi elemental atau 200 mg tablet besi sulfat dan 500 µg asam folat. Terapi untuk anemia berat selama kehamilan berupa 180 mg besi elemental dan 2 mg asam folat. Terapi besi harus dilanjutkan selama 2-3 bulan untuk cadangan besi 200–300 mg atau setara dengan serum ferritin 30µg/L. Anemia yang bukan karena kekurangan hematinik (misalnya, hemoglobinopati dan kegagalan sumsum tulang) harus dikelola oleh transfusi darah. Selain itu, transfusi darah dibutuhkan untuk menangani perdarahan akut yang bisa diakibatkan perdarahan pasca-salin yang melebihi dari normal.<sup>4,5</sup>

## • Prinsip Umum Transfusi Darah

Menurut *Royal College Obstetric and Gynecologic* (2008)<sup>6</sup>, wanita hamil harus melakukan pemeriksaan jenis golongan darah dan status antibodi pada saat pemeriksaan awal dan pada kehamilan 28 minggu. Wanita hamil harus memiliki sampel *crossmatch* untuk keperluan transfusi sesuai *maximum surgical blood ordering schedule* (MSBOS), tergantung pada diagnosis obstetriknya. Jika ada kemungkinan terapi komponen darah maka sampel tersebut harus dikirim ke laboratorium transfusi.<sup>6</sup>

Sel darah merah dan trombosit pada wanita dengan seronegatif Cytomegalovirus (CMV) harus digunakan untuk wanita hamil dengan CMV seronegatif. Status CMV tidak diketahui, produk CMV seronegatif harus digunakan untuk menghindari transmisi CMV ke janin.

Transfusi dalam keadaan darurat tidak boleh ditunda walaupun belum ada komponen darah CMV seronegatif.<sup>6</sup>

Untuk wanita dengan plasenta previa disediakan 2 unit sel darah merah *crossmatched* yang disimpan dalam kulkas. Unit-unit ini harus diganti setiap minggu dengan unit yang baru.

#### • Reaksi Transfusi

Transfusi darah mungkin merupakan suatu tindakan yang menyelamatkan hidup tetapi bukan tanpa risiko. Sebelum dokter memutuskan transfusi darah bagi pasien, ia harus selalu mempertimbangkan manfaat dan risikonya. Risiko terbesar transfusi darah adalah jika pasien ditransfusi dengan darah yang 'salah' (terbanyak disebabkan *clerical error*). Oleh karena itu, prosedur baku untuk mendapatkan sampel yang tepat, *crossmatch*, skrining infeksi menular lewat transfusi darah, dan pemberian transfusi harus dilakukan secara ketat bahkan untuk kasus *emergency*.<sup>6,7</sup>

Berikut ini adalah efek samping/reaksi dari transfusi darah, yaitu:<sup>6,8</sup>

1. Komplikasi akut, yaitu reaksi transfusi yang terjadi selama dan segera setelah transfusi (dalam 24 jam):
  - a) Hipersensitif  
Alergi merupakan reaksi yang paling sering terjadi setelah transfusi darah. Hal ini terjadi karena reaksi tubuh terhadap protein plasma dalam darah donor.
  - b) *Febrile non hemolytic reaction*  
Orang yang menerima darah mengalami demam mendadak selama atau dalam waktu 24 jam sejak transfusi. Sakit kepala, mual, menggigil, atau perasaan umum ketidaknyamanan mungkin bersamaan dengan demam. Reaksi-reaksi tersebut terjadi sebagai respon tubuh terhadap sel-sel darah putih dalam darah yang disumbangkan. Hal ini lebih sering terjadi pada orang yang pernah mendapat transfusi sebelumnya dan pada wanita yang pernah beberapa kali mengalami kehamilan. Jenis-jenis reaksi juga dapat menyebabkan demam dan pengujian lebih lanjut mungkin

diperlukan untuk memastikan bahwa reaksi ini hanya demam. Pasien yang mengalami reaksi demam atau yang berisiko terhadap reaksi transfusi lainnya biasanya diberikan produk darah yang leukositnya telah dikurangi. Artinya, sel-sel darah putih telah hilang setelah melalui *filter* atau cara lainnya.

- c) *Overload* cairan
- d) Anafilaksis
- e) Hemolisis intravaskular akut
- f) Kontaminasi bakteri dan syok septik
- g) TRALI (*transfusion-associated acute lung injury*)

Transfusi yang berhubungan dengan cedera paru akut adalah reaksi transfusi yang sangat serius yang terjadi pada sekitar 1 dari setiap 5.000 transfusi. Hal ini dapat terjadi pada semua jenis transfusi, tetapi mereka yang mengandung plasma yang berlebihan, seperti plasma beku segar atau trombosit, tampaknya lebih mungkin mengalami risiko ini. Kasus ini sering terjadi dalam waktu 1 sampai 2 jam sejak transfusi, tetapi dapat terjadi kapan saja sampai 6 jam setelah transfusi. Ada juga sindrom TRALI yang tertunda yang terjadi hingga 72 jam setelah transfusi diberikan. Gejala utama dari TRALI adalah kesulitan bernapas. Jika TRALI dicurigai selama transfusi, maka transfusi harus segera dihentikan. Para dokter percaya bahwa ada beberapa faktor yang terkait dengan risiko TRALI dan obat-obatan tampaknya tidak dapat menghindari risiko ini. Banyak pasien yang mengalami TRALI akhirnya menjalani operasi, trauma, pengobatan kanker, transfusi, atau mengalami infeksi aktif. Pada umumnya, TRALI hilang dalam 2 atau 3 hari jika diberi bantuan napas dan tekanan darah, tapi meskipun bantuan ini diberikan, tetap saja ada kemungkinan kematian sekitar 5% sampai 10% dari

- kasus.
- h) Komplikasi metabolik (hiperkalemia, toksisitas sitrat, dan hipokalsemia)
2. Komplikasi lambat, yaitu reaksi transfusi dengan tanda dan gejala yang muncul  $\geq 5-10$  hari setelah transfusi:
- a) Reaksi hemolitik lambat  
Reaksi ini terjadi ketika tubuh perlahan-lahan menyerang antigen (antigen selain ABO) pada sel-sel darah yang ditransfusikan. Sel-sel darah mengalami pemecahan setelah beberapa hari atau minggu transfusi dilakukan. Biasanya tidak ada gejala, tetapi sel-sel darah merah yang ditransfusikan hancur dan jumlah sel darah merah pasien mengalami penurunan. Dalam kasus yang jarang ginjal mungkin akan terpengaruh, dan pengobatan mungkin diperlukan. Seseorang mungkin tidak mengalami jenis reaksi seperti ini kecuali mereka pernah mendapat transfusi di masa lalu. Orang-orang yang mengalami jenis reaksi hemolitik tertunda ini perlu menjalani tes darah khusus sebelum menerima transfusi darah kembali. Unit darah yang tidak memiliki antigen yang menyerang tubuh harus digunakan.
- b) *Post-transfusion purpura*
- c) *Graft versus host disease (GvHD)*  
*Graft-versus-host disease* terjadi ketika seseorang dengan sistem kekebalan tubuh yang sangat lemah mendapat sel darah putih dalam produk darah yang ditransfusikan. Sel-sel darah putih dari transfusi menyerang jaringan pasien yang mendapat darah. Hal ini lebih mungkin terjadi jika darah berasal dari keluarga atau seseorang yang memiliki jenis jaringan yang sama dengan pasien. Sistem kekebalan tubuh pasien tidak mengenali sel-sel darah putih dalam darah yang ditransfusikan, sehingga dianggap sebagai benda asing. Hal ini memungkinkan sel-sel darah putih melakukan pertahanan diri dan menyerang jaringan tubuh pasien. Dalam waktu satu bulan sejak transfusi, pasien mungkin

mengalami demam, masalah liver, ruam, dan diare. Untuk mencegah agar sel-sel darah putih tidak menyebabkan GVHD, darah yang disumbangkan harus menjalani radiasi sebelum transfusi.

- d) *Overload* besi khususnya pada *transfusion-dependent patient*
- e) Penularan infeksi menular lewat transfusi  
Infeksi menular lewat transfusi darah seperti HIV, HBV, HCV, sifilis, malaria, CMV, atau lainnya (toxoplasmosis, *Epstein-Barr virus*, *chagas disease*, *brucellosis*, *human parvovirus B19*, *infectious mononucleosis*, dan *Lymes disease*)

#### • Penatalaksanaan Perdarahan Dengan Transfusi Komponen Darah

Harus terdapat protokol yang jelas tentang cara mengelola perdarahan obstetrik. Harus melibatkan dokter kandungan, dokter anestesi, dan hematologi serta bank darah.

#### ***Packed red cell (PRC)***

Tujuan transfusi PRC adalah penggantian kapasitas angkut oksigen oleh sel darah merah biasanya 2-4 unit. Transfusi 1 unit PRC diharapkan menaikkan kadar hematokrit sekitar 3%.<sup>9,10</sup>

Kehilangan darah masif didefinisikan sebagai hilangnya 1 volume darah dalam waktu 24 jam (darah normal pada orang dewasa  $>7\%$  dari berat badan) atau kehilangan darah 50% dari volume total dalam 3 jam dan banyaknya kehilangan darah 150 ml/ menit.<sup>10</sup>

Bila tidak ada riwayat irreguler antibodi maka golongan darah yang sesuai dapat diberikan dalam waktu 10 menit plus waktu transportasi. Jika terdapat irreguler antibodi maka harus dilakukan *crossmatch*. Dalam situasi yang mendesak dan ketika golongan darah tidak diketahui maka harus diberikan golongan darah O Rh D negatif. Keputusan untuk melakukan transfusi darah harus dibuat atas dasar klinis dan hematologis. Transfusi jarang

diindikasikan pada pasien stabil dengan Hb >10 g/dl dan hampir selalu diindikasikan bila Hb <6 g/dl.<sup>10</sup>

### **Fresh frozen plasma (FFP)**

Produk FFP, kriopresipitat, dan trombosit tidak boleh diberikan pada kecurigaan klinis saja. Harus memantau jumlah perdarahan dan faktor koagulasi yang terjadi. Produk FFP harus diberikan sebelum kehilangan darah sebanyak 1 unit darah. Pada wanita dengan DIC, kombinasi FFP, trombosit, dan kriopresipitat harus diberikan.<sup>9</sup>

### **Trombosit**

Jumlah trombosit yang didonorkan tidak boleh <50 x 10<sup>9</sup>/l pada perdarahan akut. Transfusi trombosit pada level 75 x 10<sup>9</sup>/l dapat dianjurkan untuk memberikan batas aman. Trombosit mungkin tidak selalu tersedia dalam jumlah banyak sehingga butuh komunikasi yang cepat dengan petugas laboratorium.<sup>6</sup>

Pada wanita dengan Rh (-) harus menerima dari Rh (-) juga dan Anti-Rh D imunoglobulin (250 iu) harus diberikan jika donor Rh D positif dan resipien Rh D negatif.<sup>9</sup>

### **Faktor VIIa**

Tidak ada bukti untuk mendukung penggunaan profilaksis rFVIIa dapat mengurangi kehilangan darah saat seksio sesaria. Dalam hal perdarahan obstetrik, administrasi rFVIIa bisa menjadi pilihan yang sebelumnya harus didiskusikan terlebih dahulu dengan hematologi.<sup>8,10</sup>

Menurut WHO (2001)<sup>4</sup>, adapun tanda-tanda syok hipovolemia adalah sebagai berikut:

- a) Tachypnoea
- b) Haus
- c) Hipotensi
- d) Takikardi
- e) Peningkatan Capillary refill time
- f) Penurunan produksi urin
- g) Penurunan kesadaran

Penatalaksanaan perdarahan dalam keadaan gawat darurat dapat diberikan golongan darah O Rh D negatif.

### **• Penatalaksanaan Perdarahan Akibat DIC**

Penatalaksanaan perdarahan akibat

DIC, menurut WHO (2001)<sup>4</sup> memiliki kekhususan tersendiri dibandingkan perdarahan biasa. Adapun tahapan penatalaksanaan perdarahannya:

1. Atasi penyebab
2. Berikan uterotonika (oxytocin, ergometrine/prostaglandin)
3. Gunakan produk darah untuk mengontrol perdarahan. Pada keadaan akut, DIC dapat dicegah dengan cara mengganti darah yang hilang dengan cairan garam fisiologis (*Hartmann's solution* atau *Ringer's lactate*). Untuk perfusi oksigen dapat diberikan *whole blood* atau PRC.
4. Hindari penggunaan kriopresipitat dan trombosit kecuali perdarahan tidak dapat dikontrol
5. Jika perdarahan tidak dapat dikontrol dan terdapat trombositopeni, penurunan fibrinogen, peningkatan PT /APTT, maka ganti faktor koagulasi dengan:
  - Cryoprecipitate: setidaknya 15 packs dari satu donor (3–4 gm fibrinogen)
  - Jika cryoprecipitate tidak tersedia maka dapat diberikan FFP (15 ml/kg)
  - Jika terdapat trombositopeni berikan platelet
  - Jika komponen darah tidak tersedia maka dapat diberikan *whole blood* (idealnya <36jam)
6. Berikan antibiotik spektrum luas sesuai indikasi untuk kuman aerob dan anaerob.

Jika Hb <7-8 g/dl dan tidak ada perdarahan lanjut atau ancaman perdarahan, keputusan untuk transfusi harus dibuat dengan persetujuan pasien. Jika keadaan sehat, tanpa gejala, maka transfusi tidak terlalu bermanfaat.<sup>9</sup>

### **Ringkasan**

Walaupun seorang perempuan bertahan hidup setelah mengalami pendarahan pasca persalinan, namun selanjutnya akan mengalami kekurangan darah yang berat (anemia berat) dan akan mengalami masalah kesehatan yang berkepanjangan. Efek perdarahan pada

ibu hamil tergantung pada volume darah saat ibu hamil, seberapa tingkat hipervolemia yang sudah dicapai dan kadar Hb sebelumnya. Anemia dalam kehamilan yang masih tinggi di Indonesia (46%) serta fasilitas transfusi darah yang masih terbatas menyebabkan PPH akan mengganggu penyembuhan pada masa nifas, proses involusi, dan laktasi. Selain itu, beberapa pasien mungkin saja membutuhkan intervensi yang lebih walaupun jumlah perdarahan yang dialaminya lebih sedikit apabila pasien tersebut berada dalam kondisi anemis. Intervensi yang harus dilakukan dalam mengatasi anemia akut tersebut adalah transfusi darah. Transfusi darah adalah proses menyalurkan darah atau produk berbasis darah dari satu orang ke sistem peredaran orang lainnya. Transfusi darah berhubungan dengan kondisi medis seperti kehilangan darah dalam jumlah besar disebabkan trauma, operasi, syok, dan tidak berfungsinya organ pembentuk sel darah merah. Transfusi dapat berupa produk-produk salah satu komponen darah saja atau *whole blood*.

### Simpulan

Transfusi darah dilakukan oleh karena adanya tanda-tanda penurunan volume darah pada keadaan perdarahan pasca-salin yang abnormal. Transfusi juga sering digunakan untuk pengobatan anemia akut dan kronis maupun keadaan gawat darurat seperti DIC dengan tatalaksana yang tepat. Pemberian transfusi baik komponen, darah saja atau *whole blood* masing-masing sudah mempunyai fungsi sesuai faktor komponen darah yang kurang atau hilang.

### Daftar Pustaka

1. Prick BW, Hukkelhoven CW, Bonsel GJ, Steegers EA, Mol BW, Schutte JM, et al. Regional differences in severe postpartum hemorrhage: a nation wide comparative study of 1.6 million deliveries. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015; 15:43.
2. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran perdarahan postpartum. Jakarta: POGI; 2015.
3. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline Program. Primary postpartum haemorrhage; Queensland: Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline Program; 2012
4. World Health Organization. Guideline the clinical use of the blood. WHO: Geneva; 2001.
5. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Preoperative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus*. 2015; 13:370-9
6. Royal College Obstetric and Gynecologic Guideline. Blood transfusion in obstetrics; UK: RCOG; 2008.
7. Martina NA, Okorie OG, Obiageli AM, Chekwube EB. Distribution of abo and rhesus blood groups among voluntar blood donors in Enugu. *International Blood Res Rev*. 2015; 3(3):109-16
8. Adewoyin AS, Ogewale OA. Complications of allogeneic blood transfusion: current approach to diagnosis and management. *International Blood Res Rev*. 2015; 3(4):135-51
9. Alcantara JC, Opina AP. Appropriateness of use of blood products in tertiary hospitals. *International Blood Res Rev*. 2015; 3(2):54-65
10. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Edisi ke-16. Strasbourg: EDQM; 2010.