

## Hubungan jenis *packed red cell* (PRC) yang ditransfusikan dengan reaksi transfusi *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTR)



Dinda Kamilah<sup>1\*</sup>, Dian Widyaningrum<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** One of the components of blood cells are often used for transfusions is Packed Red Cell (PRC). Blood components transfusion may continues with rapid or delayed transfusion reactions. The most transfusion reactions was fever (55%) or febrile non haemolytic transfusion reaction (FNHTRs). The cause of these events is associated with allogenic leucocytes (the ability to differentiate self cells and non-self cells based on the human leukocyte antigen (HLA) on the cell surface) and release of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , Cell-free DNA (cfDNA), histone and the duration of blood storage.

**Methods:** Cross-sectional study on 41.177 patients who received a PRC transfusion with the FNHTR transfusion reaction in Hospital Blood Bank Dr. Kariadi Semarang, during January 2017 to July

2018. Pearson Chi Square test for expected frequency more than 5. The Kolmogorov smirnov and Shapiro-wilk test were used to evaluate normality of the data. Mann-Whitney test to analyze the difference,  $p < 0,05$  was considered as significant.

**Results:** The incidence of FNHTR was lower in patients who received leukodepleted PRC (11 patients) than non leukodepleted PRC (124 patients). There were differences in body temperature in the incidence of FNHTR between the two groups  $38,1^{\circ}\text{C}$  (38-39) VS  $38,4^{\circ}\text{C}$  (38 – 39,2) with  $p = 0,046$ .

**Conclusions:** There were relationship between the incidence of FNHTR with the transfusion with leukodepleted PRC and non leukodepleted PRC.

**Keywords:** FNHTR, leukodepleted PRC, non leukodepleted PRC

**Cite This Article:** Kamilah, D., Widyaningrum, D. 2019. Hubungan jenis *packed red cell* (PRC) yang ditransfusikan dengan reaksi transfusi *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTR). Intisari Sains Medis 10 (1): 227-231. DOI: [10.1556/ism.v10i1.348](https://doi.org/10.1556/ism.v10i1.348)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Salah satu komponen sel darah yang sering digunakan untuk transfusi adalah *Packed Red Cell* (PRC). Pemberian transfusi dapat disertai dengan reaksi transfusi baik reaksi transfusi cepat atau lambat. Reaksi transfusi sebagian besar (55%) berupa demam atau *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTR). Penyebab dari FNHTR dikaitkan dengan adanya *allogenic leucocytes* (kemampuan untuk membedakan antara sel-sel tubuh sendiri dan sel asing berdasarkan protein *human leukocyte antigen* (HLA) yang ada pada membran sel), pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , *Cell-free DNA* (cfDNA), *histone* serta lama masa simpan darah.

**Metode:** Sebuah studi *cross-sectional* pada 41.177 pasien yang mendapat transfusi PRC yang mengalami reaksi transfusi FNHTR di Bank Darah RSUP Dr. Kariadi Semarang selama bulan Januari

2017 hingga bulan Juli 2018. Uji Pearson Chi Square untuk frekuensi harapan lebih dari 5. Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov smirnov* dan *Shapiro-Wilk*. Uji beda menggunakan uji *Mann-Whitney*. Signifikan bila  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Kejadian reaksi transfusi FNHTR lebih rendah pada pasien yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted* (14 pasien) dibandingkan dengan pasien yang mendapat transfusi PRC *non leukodepleted* (121 pasien) dengan  $p = 0,021$ . Terdapat perbedaan suhu tubuh pada kejadian reaksi transfusi FNHTR pada pemberian PRC *leukodepleted* dan PRC *non leukodepleted*  $38,1^{\circ}\text{C}$  (38 – 39) VS  $38,4^{\circ}\text{C}$  (38 – 39,2) dengan  $p = 0,046$ .

**Simpulan:** Terdapat hubungan antara kejadian reaksi transfusi FNHTR terhadap pemberian PRC *leukodepleted* dengan PRC *non leukodepleted*.

**Kata Kunci:** PRC *leukodepleted*, PRC *non leukodepleted*, Reaksi Transfusi FNHTR

**Site Pasal Ini:** Kamilah, D., Widyaningrum, D. 2019. Hubungan jenis *packed red cell* (PRC) yang ditransfusikan dengan reaksi transfusi *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTR). Intisari Sains Medis 10 (1): 227-231. DOI: [10.1556/ism.v10i1.348](https://doi.org/10.1556/ism.v10i1.348)

<sup>1</sup>Residen Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Diponegoro, Semarang, Indonesia  
<sup>2</sup>Staf Bagian Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Diponegoro, Semarang, Indonesia

\* Korespondensi:  
Dinda Kamilah; Residen Patologi  
Klinik Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro,  
Semarang;  
[kamilah\\_dinda@yahoo.com](mailto:kamilah_dinda@yahoo.com)

Diterima : 09-11-2018  
Disetujui : 11-03-2019  
Diterbitkan : 01-04-2019

### PENDAHULUAN

Transfusi darah adalah pemindahan darah dari pendonor ke resipien yang memerlukannya.

Darah yang dipindahkan dapat berupa darah lengkap atau bagian komponen darah. Tindakan transfusi merupakan salah satu bentuk intervensi

penyelamatan jiwa pasien, yang dapat menyebabkan reaksi transfusi dan komplikasi akut atau tertunda, serta dapat menularkan penyakit infeksi melalui transfusi tersebut.<sup>1</sup>

Transfusi darah dapat berupa sel darah merah, trombosit, plasma ataupun darah lengkap. Salah satu komponen sel darah yang sering digunakan adalah *Packed Red Cell* (PRC). Secara umum pemakaian PRC untuk pasien anemia yang tidak disertai penurunan volume darah, misalnya pasien dengan anemia hemolitik, leukemia akut, leukemia kronik, penyakit keganasan, talasemia, gagal ginjal kronis. Pada beberapa kasus, pemberian transfusi komponen dapat disertai dengan terjadinya reaksi transfusi.<sup>1,2</sup>

Komponen PRC dipisahkan dari donor tunggal dengan sentrifugasi darah lengkap dimana mengandung eritrosit, leukosit, trombosit dan sedikit plasma. Leukosit memiliki kemampuan untuk membedakan antara sel-sel tubuh sendiri dan sel asing (alogenik) berdasarkan protein *human leukocyte antigen* (HLA) yang ada pada membran sel dan secara efektif memiliki keunikan untuk seseorang. Selama transfusi darah alogenik seseorang menerima sejumlah besar leukosit donor alogenik dan hal ini dianggap sebagai sel asing oleh sistem kekebalan penerima yang menyebabkan beberapa reaksi yang merugikan. Untuk menghindari efek samping leukosit tersebut, diperlukan transfusi darah PRC *leukodepleted*. *American Academy of Blood Banks* (AABB) mendefinisikan PRC *leukodepleted* sebagai komponen darah PRC yang memiliki jumlah leukosit  $<5 \times 10^6$  per unit kantong darah. Leukosit dapat dipisahkan berdasarkan ukuran, sifat dielektrik, dengan pemisahan afinitas, *freeze-thawing*, dan sentrifugasi tetapi semua metode ini memakan waktu dan mahal. Filtrasi adalah metode lain untuk pemisahan leukosit yang relatif lebih murah dan lebih efisien karena memberikan pemisahan leukosit darah lebih dari 90% dengan kehilangan sel yang minimal. Namun, prosedur filtrasi saat ini juga memiliki beberapa keterbatasan karena cara kerja mereka dengan komponen darah namun tidak dengan *whole blood* dan menunjukkan adhesi non-spesifik dari sejumlah besar trombosit dan sel darah merah dengan leukosit.<sup>3</sup>

Berdasarkan Permenkes nomor 91 tahun 2015 tentang standar pelayanan transfusi darah, persiapan PRC *leukodepleted* adalah filtrasi darah lengkap dalam waktu 48 jam, setelah pengambilan dilanjutkan dengan sentrifugasi dan pemindahan plasma, atau filtrasi sel darah merah dalam waktu 48 jam setelah pengambilan.<sup>4</sup>

Untuk mengurangi jumlah leukosit dalam produk darah, terdapat dua pilihan prosedur yaitu *pre-storage filter* atau *post-storage filter/bedside*

*filter*. Secara umum, *pre-storage filter* memiliki keuntungan yaitu mengurangi akumulasi dari metabolit yang timbul akibat degradasi dari leukosit serta mengurangi pengeluaran sitokin inflamasi yang berada di dalam leukosit, alloimunisasi HLA, dan trombositopenia refrakter sebelum sel darah merah lisis. Sedangkan pada penggunaan *bedside filter*, reaksi transfusi dapat terjadi akibat pengeluaran sitokin dan interleukin dari sel darah merah yang pecah selama penyimpanan.<sup>4,5</sup>

Sel darah putih (leukosit) dianggap sebagai penyebab penting dari FNHTR. Tingkat sitokin proinflamasi leukosit yang diturunkan meningkat dengan proses penyimpanan karena sintesis aktif dari sitokin oleh sel-sel tersebut. Interaksi antara antibodi sitotoksik resipien dan *human leukocyte antigen* (HLA) atau antigen leukosit spesifik yang terletak di leukosit donor, menghasilkan pembentukan kompleks antigen-antibodi yang mengarah kepada pengikatan dan pelepasan komplemen dari *endogenous pyrogens*. Pemisahan sel darah putih sebelum penyimpanan akan mencegah akumulasi sitokin selama penyimpanan dan juga akan menghilangkan target antigenik untuk *preformed* anti-leukosit, yang akan mengurangi jumlah FNHTR. Penurunan leukosit setelah penyimpanan telah terbukti sama-sama efektif dalam menghilangkan leukosit dibandingkan dengan pengurangan leukosit sebelum penyimpanan dan bahkan mungkin memiliki manfaat tambahan menghilangkan fragmen komplemen yang diaktifkan, meskipun tidak dapat membatalkan akumulasi sitokin yang berasal dari leukosit selama penyimpanan.<sup>6,7,8</sup>

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

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai kejadian reaksi transfusi *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTRs) pada pemberian PRC *leukodepleted* dengan PRC non-*leukodepleted*.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang

(*cross sectional*) yang dilakukan selama bulan Januari 2017 sampai bulan Juli 2018 di Bank Darah RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien dan laporan reaksi transfusi yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted* dan PRC *non leukodepleted* yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode Januari 2017 hingga Juli 2018.

Penelitian melibatkan 41.177 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted* dan PRC *non leukodepleted* dengan autoimun (AIHA/SLE) dikeluarkan dari penelitian ini. *Ethical clearance* diperoleh dari institusi Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Suhu tubuh pasien sebelum transfusi dan sesudah transfusi dicatat. Kejadian reaksi transfusi yang ditandai oleh kenaikan suhu minimal 1°C dari suhu normal (36,8°C – 37,3°C) selama atau tidak lama setelah transfusi di golongkan ke dalam reaksi panas non hemolitik atau *febrile non haemolytic transfusion reaction* (FNHTR).

#### Analisis Data

Data diolah menggunakan program komputer. Dilakukan uji Pearson Chi Square untuk frekuensi harapan lebih dari 5. Dilakukan uji normalitas

dengan Kolmogorov-smirnov untuk kelompok dengan besar sampel lebih dari 50 dan Saphiro-wilk untuk kelompok dengan besar sampel kurang dari 50. Data yang terdistribusi tidak normal setelah dilakukan transformasi data tetap tidak terpenuhi, maka dilakukan uji alternatif Mann-Whitney. Uji statistik dianggap bermakna jika  $p < 0,05$ .

#### HASIL

Pasien dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan kejadian reaksi transfusi pada pemberian PRC *leukodepleted* dan PRC *non leukodepleted* di Bank Darah RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subyek penelitian sejumlah 41.177 pasien terdiri dari 2.067 pasien yang mendapat transfusi PRC *leukodepleted* dan 39.110 pasien yang mendapat transfusi PRC *non leukodepleted*. Reaksi transfusi dialami oleh 204 pasien dimana 135 diantaranya merupakan FNHTR. Pasien yang mengalami reaksi transfusi FNHTR pada pemberian PRC *leukodepleted* sebanyak 14 pasien dan pasien yang mengalami reaksi transfusi pada pemberian PRC *non leukodepleted* sebanyak 121 pasien. Suhu tubuh pasien sebelum transfusi dan saat terjadi reaksi transfusi dicatat. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada [Tabel 1](#).

[Tabel 2](#) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian PRC *leukodepleted* dan PRC *non leukodepleted* dengan kejadian reaksi transfusi FNHTR ( $p=0,021$ ). Hasil pada penelitian ini sesuai dengan penelitian K Rajesh et al. yang juga bermakna ( $P \leq 0,001$ ).

Terdapat perbedaan suhu pada kejadian reaksi transfusi FNHTR pada pemberian PRC *leukodepleted* dengan PRC *non leukodepleted* dengan nilai yang signifikan ( $p = 0,046$ ).

#### PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kejadian reaksi transfusi FNHTR meningkat pada pemberian transfusi PRC *non leukodepleted* dibandingkan dengan PRC *leukodepleted*. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian K Rajesh et al. bahwa dari 37.232 unit sel darah merah yang ditransfusi, 14149 (38%) adalah *pre-storage leukoreduced* dan 23083 (62%) *non leukodepleted* dan hasil yang diperoleh, pada kelompok *non leukoreduced* terdapat 124 reaksi transfusi, dimana 55 diklasifikasikan sebagai FNHTR, pada kelompok *prestorage leukoreduced*, ditemukan 18 reaksi transfusi, dimana 7 diklasifikasikan sebagai FNHTR.<sup>9</sup>

Reaksi transfusi FNHTR ditandai oleh kenaikan suhu minimal 1°C selama atau tidak lama setelah transfusi. Gejalanya paling sering muncul menjelang akhir transfusi atau dalam 2 jam pasca

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Pasien mendapat transfusi PRC		
PRC <i>leukodepleted</i>	2.067	5,0 %
PRC <i>non leukodepleted</i>	39.110	95,0 %
Pasien mengalami reaksi transfusi		
Ya	204	0,5 %
Tidak	40.973	99,5 %
Pasien mengalami reaksi FNHTR		
Ya	135	66,2 %
Tidak	69	33,8 %
Kejadian reaksi FNHTR pada :		
Pasien mendapat transfusi PRC <i>leukodepleted</i>	14	10,4 %
Pasien mendapat transfusi PRC <i>non leukodepleted</i>	121	89,6 %
Suhu FNHTR ( °C )		
Pasien mendapat transfusi PRC <i>leukodepleted</i>		
38,0°C – 38,9°C	13	92,9 %
39,0°C – 39,9°C	1	7,1 %
Pasien mendapat transfusi PRC <i>non leukodepleted</i>		
38,0°C – 38,9°C	115	95,0 %
39,0°C – 39,9°C	6	5,0 %

**Tabel 2. Pengaruh Transfusi PRC terhadap Reaksi FNHTR**

PRC	Reaksi FNHTR				p
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
PRC leukodepleted	14	10,4	1	1,4	0,021*
PRC Non leukodepleted	121	89,6	68	98,6	

\*bermakna apabila  $p < 0,05$ **Tabel 3. Perbedaan Suhu pada Kejadian FNHTR**

Suhu Pada FNHTRs	Median (min – max)	p
PRC leukodepleted	38,1°C (38°C – 39°C)	0,046*
PRC non leukodepleted	38,4°C (38°C – 39,2°C)	

\*bermakna apabila  $p < 0,05$ 

transfusi. Ada dua mekanisme yang dihubungkan dengan terjadinya FNHTR, diantaranya mekanisme mediasi *antibody antileukocyte* dan akumulasi sitokin pro-inflamasi selama penyimpanan komponen seluler.<sup>10,11,12</sup>

Demam dapat bertahan bertahan selama 8 sampai 12 jam. Rasa dingin dapat mendahului demam atau terjadi hingga 30 menit setelah kejadian demam. Beberapa pasien mengalami sakit kepala, hipertensi, takikardi dan sesak dapat menyertai demam dan menggigil.<sup>10,11</sup> Penyebab utama dari kejadian tersebut dikaitkan dengan adanya *allogenic leucocytes* pada produk darah transfusi. Secara garis besar data menunjukkan bahwa kejadian FNHTRs berhubungan dengan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF $\alpha$ .<sup>2,16</sup>

Sebagian besar reaksi demam yang terjadi disebabkan oleh interaksi antibodi leukosit di plasma pasien dengan leukosit donor, yang merangsang pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF $\alpha$ .<sup>14</sup> Pasien yang telah mengalami beberapa kali transfusi atau kehamilan lebih cenderung memiliki spesifisitas HLA, sementara sepertiganya spesifik untuk antigen trombosit atau granulosit. Selain itu, penyimpanan komponen seluler khususnya trombosit menghasilkan akumulasi sitokin pro-inflamasi dan menyebabkan FNHTR.<sup>13,14</sup>

*Packed Red Cell leukodepleted* adalah sel darah merah yang jumlah leukositnya sebagian besar telah dibuang. Pembuatan PRC *leukodepleted* adalah dengan filtrasi darah lengkap dalam waktu 48 jam setelah pengambilan dilanjutkan dengan sentrifugasi dan pemindahan plasma atau filtrasi

sel darah merah dalam waktu 48 jam setelah pengambilan.

Produk darah yang tidak dilakukan leukoreduksi, terdapat *Cell-free DNA* (cfDNA) dan *histone* dalam jumlah yang signifikan meningkat seiring dengan waktu (> 14 hari). Keduanya dilepaskan dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) oleh neutrofil karena adanya mikroba atau inflamasi.<sup>15,17</sup>

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian PRC *leukodepleted* dan PRC *non leukodepleted* terhadap kejadian reaksi transfusi FNHTR dengan  $p=0,021$ . Terdapat perbedaan yang bermakna antara suhu kejadian reaksi transfusi FNHTR pada pemberian PRC *leukodepleted* dengan PRC *non leukodepleted* (38,1°C (38°C – 39°C) VS 38,4°C (38°C – 39,2°C)) dengan  $p = 0,046$ . Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang membedakan antara pengaruh lamanya masa simpan PRC *leukodepleted* terhadap kejadian reaksi transfusi FNHTR.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bermawi H. Transfusi Darah dan Komponen Darah. Buku Ajar Neonatologi Ikatan Dokter Indonesia.
- Joseph D, Yvonne Rizk: Clinical transfusion Medicine. Landes Bioscience 1999.
- Palang Merah Indonesia. Pelayanan Transfusi Darah, 2002.
- Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 91 Tahun 2015 Tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah.
- A Pustaka, B Nitish. Transfusi Rasional pada Anak Pustaka Amalia Wahidiat. 2015.
- Shih AW, Bhagirath VC, Heddle NM, Acker JP, Liu Y, Eikelboom JW, Liaw PC. Quantification of Cell-Free DNA in Red Blood Cell Units in Different Whole Blood Processing Methods. J Blood Transfus. 2016;2016:9316385
- Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. Vox Sang 2007; 93(1):12-18.
- Raat NJ, Verhoeven AJ, Mik EG, Gouwerok CW, Verhaar R, Goedhart PT, de Korte D, Ince C: The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. Crit Care Med. 2005; 33(1):39-45.
- Rajesh K, Harsh S, Amarjit K. Effects of Prestorage Leukoreduction on the Rate of Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions to Red Blood Cells In A Tertiary Care Hospital. Ann Med Health Sci Res. 2015; 5(3):185-8
- Mazzei CA, Popovsky MA, Kopko PM. Noninfectious complications of blood transfusion. In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, et al., eds. Technical Manual, 16th Ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2008:715-749.
- M. Menis, R. A. Forshee, S. A. Anderson, S. McKean, R. Gondalia, R. Warnock, C. Johnson, P. D. Mintz, et al. Febrile non-haemolytic transfusion reaction occurrence and potential risk factors among the U.S elderly transfused in the inpatient setting, as recorded in Medicare databases during 2011–2012. Vox Sang. 2015; 108(3):251-61.

12. Solheim BG, Flesland O, Seghatchian J, Brosstad F. Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: an overview. *Transfus Apher Sci* 2004; 31(3):185-189.
13. Raghavan M, Marik PE: Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest*. 2005; 127(1):295-307.
14. Nielsen HJ, Reimert CM, Pedersen AN, Br unner N, Edvardsen L, Dybkjaer E, Kehlet H, Skov PS. Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion*. 1996; 36(11-12):960-965.
15. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions: An evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(3):316-20.
16. Popovsky MA, Robillard P, Schipperus M, Stainsby D, Tissot JD, Wiersum J, ISBT Working Party on Haemovigilance. Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. 2011.
17. Kopko PM, Holland PV. Mechanisms of severe transfusion reactions. *Transfus Clin Biol*. 2001; 8:278-81.
18. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013; 163:303-14.
19. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007; 106:164-77.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution