

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Reaksi transfusi adalah kejadian tidak diinginkan yang terjadi saat seseorang menerima transfusi darah dengan berbagai komponennya. Kejadian ini dapat ringan atau berpotensi mengancam jiwa, bisa terjadi selama transfusi (reaksi transfusi akut) atau beberapa hari hingga minggu setelahnya (reaksi transfusi lambat). Gejalanya mirip dengan kondisi lain dan dapat tumpang tindih sehingga reaksi transfusi sulit terdiagnosis. Gejala umumnya meliputi demam, menggigil, urtikaria, dan pruritus. Beberapa gejala dapat membaik tanpa pengobatan, namun dapat juga terjadi gangguan pernapasan, hipotensi, dan hemoglobinuria yang menandakan reaksi serius. Transfusi harus dihentikan segera jika ada kecurigaan reaksi. Jenis-jenis reaksi transfusi *non-hemolitik* dapat berupa demam, anafilaksis, alergi, septik (kontaminasi bakteri), *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI), dan *Transfusion-Associated Circulatory Overload* (TACO) (Suddock & Crookston, 2024; Land et al., 2018; McClosky et al., 2018; Sirianni et al., 2019).

Allergic Transfusion Reaction terjadi pada 0,03%–0,61% dari transfusi eritrosit, 0,3%–6% dari transfusi trombosit dan 1%–3% dari transfusi plasma. Reaksi ringan memiliki persentase terbanyak yaitu sekitar 90%. Reaksi anafilaksis terjadi sekitar 1 dari 20.000 – 47.000 komponen yang ditransfusikan. Anafilaksis menyumbang 5% dari kematian terkait transfusi yang dilaporkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA), (delapan kasus dilaporkan dari tahun 2011 hingga 2015). Data dari Unit Pengelola Darah (UPD) Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2023 mendapatkan kejadian ATR yang mencapai 70.4%, *Febrile Non Hemolytic Transfusion Reaction* (FNHTR) sebesar 21.2%, dan reaksi transfusi lainnya sebesar 8.3%. Penyakit atopik pada donor umumnya tidak berkontribusi pada ATR dalam kebanyakan kasus. Penyakit atopik pada resipien, terutama rhinitis alergi musiman, terkait dengan risiko ATR (Savage, 2019).

Allergic transfusion reaction biasanya terlihat sebagai reaksi hipersensitivitas tipe I secara klinis. Derajat ATR yang memberat akan menyebabkan biomarker reaksi alergi seperti triptase meningkat. Reaksi alergi yang dipicu oleh Imunoglobulin E (IgE) akan menempel pada sel mast dan basofil dalam tubuh kemudian akan melepaskan mediator inflamasi seperti histamin dan lainnya. Mediator



inflamasi ini memicu perubahan dalam jaringan otot dan mengakibatkan cairan dari sel keluar ke jaringan tubuh, menyebabkan gejala pada kulit, saluran pernapasan, sistem kardiovaskular dan pencernaan (Savage, 2019).

Jumlah IgE yang disintesis bergantung pada kecenderungan individu untuk menghasilkan sel T *helper* yang spesifik terhadap alergen yang memproduksi Interleukin-4 (IL-4) dan Interleukin-13 (IL-13), karena sitokin-sitokin ini merangsang perubahan kelas antibodi sel B menjadi IgE. Perkembangan respon sel T yang mengekspresikan IL-4 dan IL-13 terhadap antigen tertentu dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti gen yang diwariskan, sifat antigen, dan riwayat paparan antigen (Abbas, 2021).

Interleukin-4 adalah sitokin pleiotropik yang berikatan dengan reseptor berafinitas tinggi yang diekspresikan pada banyak sel hematopoietik dan nonhematopoietik. Interleukin-4 diproduksi oleh sel T *helper* 2 (Th2), tetapi juga dapat dilepaskan oleh sel mast, basofil, eosinofil, dan makrofag alveolar. Interleukin-4 berikatan secara khusus dengan IL-4Ra, yang diekspresikan pada limfosit T, limfosit B, eosinofil, fagosit mononuklear, sel endotel, fibroblas paru-paru, sel epitel bronkial, dan sel otot polos (Maes et al., 2012).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik menganalisis hubungan ATR dengan peningkatan IgE yang disertai peningkatan IL-4 pada pasien yang mengalami ATR.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

“Bagaimana hubungan kadar IL-4 dan IgE pada pasien ATR?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar IL-4 dan IgE dengan ATR

1.3.2 Tujuan Khusus



Mengukur kadar IL-4 dan IgE dengan ATR

Mengukur kadar IL-4 dan IgE dengan derajat reaksi ATR

Mengukur kadar IL-4 dan IgE dengan pasien yang menerima produk *Packed Red Cell* (PRC) dan *Thrombocyte Concentrate* (TC)

- d. Menganalisis hubungan kadar IL-4 dan IgE dengan ATR

1.4 Hipotesis Penelitian

- a. Kadar IL-4 dan IgE meningkat pada ATR dibandingkan yang tidak mengalami reaksi transfusi.
- b. Kadar IL-4 dan IgE meningkat pada derajat sedang berat pada ATR

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu

- a. Menilai parameter yang sesuai untuk memantau risiko terjadinya ATR.
- b. Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai kadar IL-4 dan IgE serta hubungannya pada pasien ATR.
- c. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat bagi aplikasi klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai kadar IL-4 dan IgE dengan pasien ATR, serta menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam mendeteksi dan memberi tatalaksana pada pasien yang mengalami ATR.

1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Bagi peneliti sendiri khususnya, proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Reaksi Transfusi

2.1.1 Definisi dan Jenis Reaksi transfusi

Reaksi transfusi didefinisikan sebagai efek samping yang tidak diharapkan terkait dengan transfusi darah atau salah satu komponen darah. Reaksi transfusi dapat bersifat akut atau lambat. Reaksi transfusi akut adalah yang sementara terkait dengan transfusi produk darah dan terjadi dalam waktu 24 jam setelah transfusi. Reaksi transfusi lambat terjadi setelah 24 jam dan dapat diamati hingga 30 hari setelah transfusi. Reaksi transfusi juga dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi. Klasifikasi ini membagi reaksi transfusi menjadi sub tipe imunologis dan non-imunologis (Castillo et al., 2018).

Reaksi transfusi yang dimediasi oleh sistem imun biasanya terjadi karena ketidakcocokan produk yang ditransfusikan dengan resipien. Mereka mencakup antibodi yang terjadi secara alami pada resipien darah (seperti anti-A dan anti-B yang bertanggung jawab atas *Acute Hemolytic Transfusion Reaction (AHTR)*) serta antibodi yang dibuat sebagai respon terhadap antigen asing (alloantibodi). Alloantibodi ini menyebabkan banyak reaksi termasuk alergi ringan, FNHTR, AHTR, dan anafilaksis. Antibodi yang ada pada donor darah juga dapat menyebabkan reaksi dan diduga terlibat dalam TRALI (Aubron et al., 2018).

Reaksi non-imunologis biasanya disebabkan oleh efek fisik dari komponen darah atau penularan penyakit. Kontaminasi bakteri misalnya, menghasilkan reaksi transfusi septik dan disebabkan oleh kontaminasi bakteri pada produk darah. Hal ini dapat terjadi pada saat pengumpulan karena desinfeksi lengan donor darah yang tidak memadai, keberadaan bakteri dalam sirkulasi donor pada saat pengumpulan, atau karena penanganan produk yang tidak tepat setelah pengumpulan. Reaksi transfusi juga dapat terjadi yang tidak terkait dengan faktor intrinsik darah, misalnya kelebihan volume yang terkait dengan transfusi / TACO dan hipotermia (Suddock & Crookston, 2024).

Gejala klinis yang timbul pada pasien bervariasi mulai dari ringan sampai dengan berat yang dapat membahayakan kondisi pasien. Gejala klinis yang sering muncul yaitu biasanya peningkatan suhu 1⁰C, mengigil, gangguan pernafasan, hipertensi, nyeri ditempat infus atau di bagian tubuh lain misalnya abdomen atau ikaria dan manifestasi kulit lain, ikterik atau hemoglobinuria, mual muntah, an dan oligouria/anuria. Hal tersebut terjadi karena



inkompatibilitas antara donor dan resipien. Reaksi transfusi juga dapat terjadi pada komponen darah dengan kualitas yang kurang baik (Aubron et al., 2018).

Transfusi darah adalah prosedur yang sangat aman secara umum namun tidak lepas dari risiko. Transfusi darah pada dasarnya adalah transplantasi sel asing ke resipien dan banyak peristiwa yang merugikan terkait dengan transfusi dengan fakta ini (Tabel 2.1). Plasma nonseluler dan produk yang berasal dari plasma melibatkan pengenalan protein asing ke resipien yang dapat menyebabkan reaksi transfusi. Transfusi darah juga membawa risiko infeksi yang ditularkan melalui transfusi (Denise E. Hermening, 2022).

Tabel 2.1 Insiden *Adverse Event* pada Prosedur Transfusi Secara Umum

Adverse Event	Insiden
AHTR	2,0 dari 100.000 transfusi RBC
TRALI	1,2 dari 100.000 transfusi semua komponen
TACO	9,1 dari 100.000 transfusi semua komponen
Hipotensi	6,3 dari 100.000 transfusi semua komponen
FNHTR	86,4 dari 100.000 transfusi semua komponen
Alergi, <i>non severe</i>	104,1 dari 100.000 transfusi semua komponen
Alergi, <i>severe</i>	7,5 dari 100.000 transfusi semua komponen
Reaksi transfusi septik	0,56 dari 100.000 transfusi semua komponen
<i>Transfusion associated graft versus host disease</i>	0,01 dari 100.000 transfusi semua komponen

Sumber : Denise E. Hermening, 2022

Tindak lanjut atas dugaan terjadinya reaksi transfusi meliputi pemeriksaan klinis pasien dan melakukan verifikasi secara laboratorium. Unit Pengelola Darah harus melakukan penelusuran penyebab reaksi transfusi. Petugas UPD menerima keluhan reaksi transfusi secara tertulis dari petugas di ruang perawatan. Petugas UPD menerima sisa kantong darah donor dan sampel pasien pasca transfusi dari ruang perawatan disertai formulir pengiriman sampel untuk penelusuran reaksi transfusi. Petugas mengidentifikasi kantong darah donor meliputi nomor kantong darah ; golongan darah pada label kantong (ABO dan rhesus) ; jenis komponen darah ; perkiraan volume darah donor yang tersisa di dalam kantong ; uji saring Infeksi Menular Lewat Transfusi Darah (IMLTD) (hasil, waktu, metode, dan petugas pemeriksa) ; uji silang serasi (hasil, waktu, metode, dan petugas pemeriksa). Petugas UPD melakukan pengecekan ulang semua informasi permintaan darah (dilihat dari arsip formulir an yang ada di UPD) dengan identitas kantong darah donor. Petugas UPD an pemeriksaan ulang atas golongan darah donor dan pasien meliputi darah ABO dan rhesus. Petugas UPD melakukan pemeriksaan ulang uji



silang serasi darah donor dan darah resipien menggunakan persediaan darah pasien pra transfusi di UPD. Pencatatan penelusuran reaksi transfusi meliputi tanggal dan waktu diterimanya keluhan secara tertulis dari ruang perawatan, hasil identifikasi kantong darah donor, hasil pengecekan silang semua informasi permintaan darah pada arsip permintaan darah dengan identitas kantong darah donor, hasil pemeriksaan ulang golongan darah donor dan resipien, hasil pemeriksaan ulang uji silang serasi. Kesimpulan dugaan reaksi transfusi, Pencatatan divalidasi dengan membubuhkan tanda tangan pemeriksa dan penanggung jawab UPD. Pencatatan didokumentasikan. Laporan penelusuran reaksi transfusi dikirimkan kepada tim keselamatan pasien di Rumah Sakit (Permenkes 83, 2014).

2.1.2 Allergic Transfusion Reaction

Allergic transfusion reaction adalah salah satu bentuk umum dari reaksi transfusi akut dan biasanya muncul dengan gejala seperti urtikaria, pruritus, ruam eritematosa, angioedema, bronkospasme, dan hipotensi. *Allergic transfusion reaction* adalah efek samping yang umum dari transfusi. Banyak komponen darah yang berbeda dapat menyebabkan reaksi tersebut, dan mereka lebih umum terjadi dalam kasus transfusi trombosit atau plasma karena aktivasi leukosit dan akumulasi sitokin ketika produk transfusi tersebut disimpan pada suhu ruangan (Kulhas Celik et al., 2021) (Choi et al., 2021).

Allergic transfusion reaction secara klasik dianggap sebagai reaksi hipersensitivitas tipe I karena antibodi IgE berinteraksi dengan alergen untuk mengaktifkan sel mast dan basofil, tetapi etiologi ATR belum sepenuhnya diketahui. Komponen plasma dan resipien keduanya telah terbukti berperan dalam ATR. Mediator primer dari anafilaksis adalah amin biogenik (misalnya, histamin, adenosin), faktor kemotaksis eosinofil dan neutrofil, enzim (misalnya, protease), bradikinin, dan proteoglikan (misalnya, heparin). Karakteristik resipien tertentu juga mungkin terlibat, misalnya pasien dengan defisiensi Imunoglobulin A (IgA) sangat rentan terhadap anafilaksis setelah transfusi darah jika mereka memiliki anti-IgA spesifik. Mekanisme umum dari reaksi hipersensitivitas tipe I mungkin terlibat dalam sebagian besar ATR, namun mediator reaksi dan patofisiologi yang mendasarinya masih belum dipahami dengan baik sehingga ATR sulit diprediksi dan dicegah (Tobian et al., 2011).



Allergic transfusion reaction umumnya tidak mengancam jiwa, namun tetap antangan bagi pasien dan dokter. Kejadian klinis terkait ATR seringkali lebih

parah daripada yang disadari. Morbiditas yang disebabkan oleh ATR memerlukan cost yang besar jika ingin dievaluasi (Tobian et al., 2011).

2.1.3 Epidemiologi ATR

Insiden ATR berkisar antara 0,3% hingga 6% untuk transfusi trombosit dan 1% hingga 3% untuk transfusi plasma. Manifestasi ATR yang lebih jarang tetapi lebih parah adalah reaksi anafilaksis. Insiden reaksi anafilaksis terhadap produk darah adalah sekitar 1 per 20.000–50.000 transfusi. Hubungan antara mekanisme yang mendasari ATR dan faktor-faktor yang terkait dengan donor, produk, dan resipien belum sepenuhnya dipahami (Kulhas Celik et al., 2021; Choi et al., 2021).

Manifestasi alergi bervariasi dengan gejala yang serupa dengan reaksi hipersensitivitas langsung yang dimediasi oleh IgE. Tanda dan gejala meliputi kemerahan, urtikaria, pruritus, angioedema, hipotensi, bronkospasme, stridor, nyeri perut, dan mual. Anafilaksis adalah reaksi hipersensitivitas langsung dan sistemik, yang didefinisikan sebagai gejala alergi pada kulit atau mukosa dan setidaknya satu sistem organ lainnya (kardiovaskular, pernapasan, gastrointestinal). Syok adalah manifestasi yang paling mengancam jiwa dari anafilaksis, namun bronkospasme dan angioedema saluran napas atas misalnya, suara serak dan stridor adalah manifestasi yang lebih umum (Savage et al., 2013).

Insiden ATR berkorelasi dengan plasma yang terkandung di dalam produk tersebut. Terdapat dugaan bahwa protein plasma bertanggung jawab atas banyak reaksi. Terdapat laporan ATR yang menunjukkan bahwa kerusakan yang terjadi saat penyimpanan mungkin bertanggung jawab atas beberapa reaksi. Transfer pasif IgE dengan paparan alergen pada resipien adalah mekanisme yang telah dikenal pada ATR yang dimediasi makanan dan antibiotik, namun ini jarang terjadi (Savage et al., 2013).

Terdapat Lebih dari 90% ATR terjadi pada saat transfusi berlangsung. Transfusi harus dihentikan dan resipien diberi dipenhidramin jika terjadi ATR. Transfusi kemudian dapat dilanjutkan, tetapi hanya jika gejala membaik dan resipien merasa baik. Reaksi alergi (urtikaria dan pruritus) selama transfusi darah biasanya tidak berkembang menjadi reaksi anafilaksis meskipun diberikan lanjutan transfusi dari unit yang sama.

Derajat ATR tidak secara langsung terkait dengan volume atau kecepatan transfusi. Resipien yang mengalami reaksi alergi ringan dapat terus menerima transfusi unit. Pencucian eritrosit atau trombosit untuk mengurangi plasma dapat digunakan untuk mencegah reaksi berulang (Savage et al., 2013).



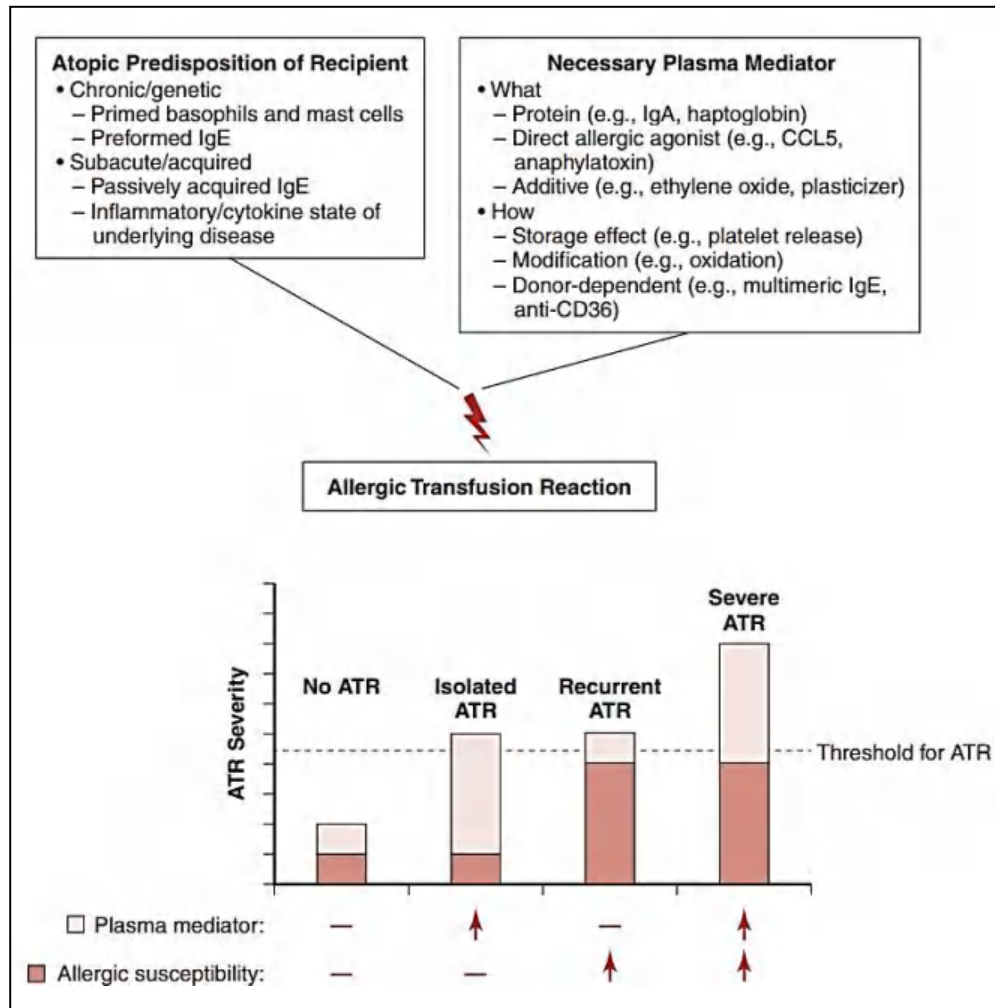
Sebagian besar reaksi transfusi anafilaksis bersifat idiopatik. Laporan kasus menggambarkan reaksi anafilaksis pada pasien dengan defisiensi IgA (<0,05 mg/dL) dan memiliki antibodi anti-IgA. Sebagian besar kasus anafilaksis fatal tidak terkait dengan defisiensi IgA, dan sebagian besar orang dengan defisiensi IgA yang berat, toleran terhadap transfusi dengan baik. Pasien dengan defisiensi IgA insidental dapat menerima komponen darah rutin (Savage et al., 2013).

2.1.4 Etiologi

2.1.4.1 Keterlibatan IgE

Reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi IgE belum bisa dikatakan menjadi latar belakang absolut yang mendasari terjadinya ATR. Asumsi bahwa patofisiologi ATR adalah reaksi hipersensitivitas tipe I karena gejalanya yang serupa dengan alergi yang disebabkan oleh lingkungan atau obat, serta bahwa ATR dimediasi oleh antibodi IgE. *Allergic transfusion reaction* yang berat akibat protein plasma seperti IgA dan haptoglobin sudah banyak dijelaskan pada pasien dengan kekurangan protein-protein ini (Denise E. Hermening, 2022).





Gambar 2.1 Model Predisposisi ATR (Denise E. Hermening, 2022; Savage et al., 2013)

Sebuah model ATR telah diusulkan, kemunculan dan keparahan reaksi tergantung pada kecenderungan resipien terhadap reaksi alergi dan faktor-faktor khusus dari donor atau produk. *Allergic transfusion reaction* diduga terjadi akibat kecenderungan resipien terhadap reaksi alergi secara umum (atopi) dan transfusi beberapa mediator plasma (Gambar 2.1). Keparahan ATR juga terkait dengan kerentanan resipien terhadap reaksi alergi pada saat transfusi dan jumlah mediator plasma yang diinfuskan bersama produk (Denise E. Hermening, 2022; Savage et al., 2013).

2.1.4.2 Imunoglobulin A



Defisiensi IgA adalah predisposisi yang paling banyak diteliti terhadap ATR, tetapi defisiensi IgA hanya menyebabkan sebagian kecil kasus. Defisiensi IgA merujuk pada defisiensi yang parah ($<0,05$ mg/dL) dalam konteks transfusi.

Defisiensi IgA yang parah terjadi pada sekitar 1 dari 900 donor darah di Amerika Serikat dan Inggris, 1 dari 500 di Finlandia, dan 1 dari 93.000 di Jepang. Individu dengan defisiensi IgA namun sehat secara umum, sekitar 20%–30% membentuk anti-IgA, sementara sekitar 80% dari individu yang defisiensi IgA dengan penyakit autoimun (seperti arthritis rematoid atau lupus eritematosus sistemik) membentuk anti-IgA. Anti-IgA biasanya berupa IgG tetapi juga bisa berupa IgM atau IgE, dan dapat memiliki spesifitas yang luas atau terbatas (subkelas atau alotipe anti-IgA) (Savage, 2019).

Sebuah studi yang melibatkan 32.376 donor darah, frekuensi defisiensi IgA yang parah (<0,05 mg/dL) dan anti-IgA kelas spesifik adalah 1 dari 1.200, yang lebih besar dari frekuensi reaksi anafilaksis sebesar 1 dari 20.000–47.000 transfusi yang diamati. Kemungkinan besar sebagian besar individu dengan defisiensi IgA dan anti-IgA tidak mengalami reaksi anafilaksis. Individu yang defisiensi IgA tanpa riwayat anafilaksis harus dipantau selama transfusi, seperti halnya resipien transfusi lainnya. Pasien yang defisiensi IgA tidak perlu membatasi hanya pada produk darah yang dicuci atau yang defisiensi IgA tanpa mencoba produk darah yang tidak dimodifikasi (Savage, 2019).

2.1.4.3 Protein Plasma

Protein plasma menjadi etiologi utama reaksi transfusi yang dimediasi antibodi, karena beberapa contoh menunjukkan bahwa hipersensitivitas yang dimediasi antibodi terhadap protein adalah dasar dari beberapa reaksi transfusi. Mekanisme ini membutuhkan paparan awal untuk mengembangkan antibodi dan sensitivitas berikutnya. Sebuah studi mengevaluasi insiden reaksi transfusi pada transfusi eritrosit pertama pada wanita multipara, yang diketahui terpapar dan disensitisasi terhadap berbagai antigen selama kehamilan. Studi ini menunjukkan bahwa insiden reaksi transfusi ringan pada transfusi pertama meningkat dari 0% dengan nol atau satu kehamilan sebelumnya menjadi 3,8 ; 8,3 ; 21,7 ; dan 37,5a% dengan dua, tiga, empat, dan lima kehamilan sebelumnya, secara berturut-turut. Frekuensi paparan janin berkorelasi langsung dengan risiko reaksi transfusi pada transfusi awal (Savage et al., 2013).

Sensitisasi terhadap alergen tertentu dapat terjadi dengan transfusi sebelumnya, tetapi autoantibodi dapat terbentuk tanpa paparan yang dapat diidentifikasi, seperti yang telah ditunjukkan dengan anti-IgA. Sensitivitas sebelumnya tidak selalu memicu reaksi. Sensitisasi jarang terjadi melalui transfer pasif plasma yang mengandung antibodi spesifik, seperti yang ditunjukkan oleh kasus alergi makanan dan juga diperoleh secara pasif. (Savage et al., 2013).



2.1.4.4 Keterlibatan Leukosit

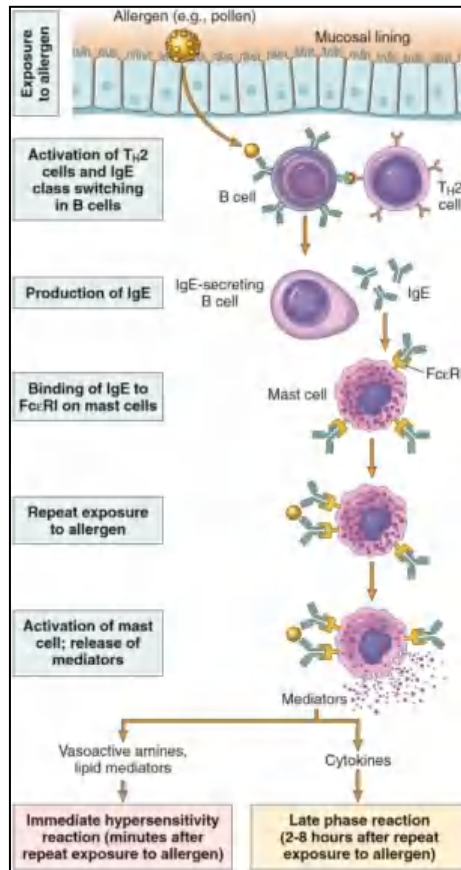
Leukosit dalam komponen darah tidak secara langsung terlibat dalam patogenesis ATR, meskipun diketahui mampu memproduksi beberapa mediator yang dapat menyebabkan gejala ATR. Terdapat pengamatan bahwa komponen plasma yang tidak mengandung sel adalah penyebab umum ATR. Pengurangan reaksi febris dapat terjadi, namun bukan alergi ketika leukoreduksi mulai diterapkan secara luas, (Savage et al., 2013).

2.1.5 Patofisiologi

Mekanisme alergi umumnya merupakan reaksi hipersensitivitas tipe I. Reaksi dimulai ketika alergen diserap oleh sel *Antigen Presenting Cell* (APC), yang akan mempresentasikannya kepada sel Th2. Sel Th2 akan merespon dengan memproduksi tiga interleukin, masing-masing dengan fungsi yang berbeda, yaitu IL-4 merangsang sel B untuk memulai *isotype switching* memproduksi antibodi IgE, IL-5 mengaktifkan dan merekrut eosinofil ke lokasi peradangan dan IL-13 mengaktifkan sel epitel dan merangsang sekresi lendir. Sel B kemudian memproduksi antibodi IgE terhadap alergen. Regio *Fragment Crystallizable* (Fc) antibodi ini akan berikatan dengan jenis reseptor Fc pada permukaan sel mast yang disebut FcεRI dan menyebabkan sel mast menjadi sensitif. Ketika pasien dengan sel mast yang sensitif bertemu dengan alergen, akan berikatan dengan antibodi IgE di permukaan sel mast (Gambar 2.2) (Khanal, 2022).

Tiga kelompok molekul akan dilepaskan ketika sel mast teraktivasi. Kelompok pertama adalah amina vasoaktif seperti histamin. Adenosin, proteinase, dan faktor kemotaksis untuk neutrofil dan eosinofil juga dilepaskan. Molekul-molekul ini disimpan dalam granula di dalam sel mastosit dan granula dilepaskan. Histamin menyebabkan vasodilatasi, kontraksi otot polos dan peningkatan permeabilitas. Adenosin menyebabkan bronkokonstriksi dan menghambat agregasi trombosit. Proteinase dapat merusak jaringan (Khanal, 2022).





Gambar 2.2 Kaskade Peristiwa pada Hipersentivitas Tipe I (Khanal, 2022)

Kelompok kedua adalah turunan asam arakidonat, seperti prostaglandin dan leukotrien. Molekul-molekul ini tidak disimpan dalam granula tetapi diproduksi ketika aktivasi terjadi. Prostaglandin menyebabkan bronkospasme yang intens dan meningkatkan produksi lendir. Leukotrien adalah kemotaktik untuk neutrofil dan merupakan vasodilator serta bronkokonstriktor yang sangat kuat sedangkan kelompok ketiga adalah sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α), IL-4, IL-5, dan IL-13, yang memperkuat reaksi imun dengan mekanisme yang dijelaskan di atas. *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α) mengaktifkan leukosit lainnya (Khanal, 2022).

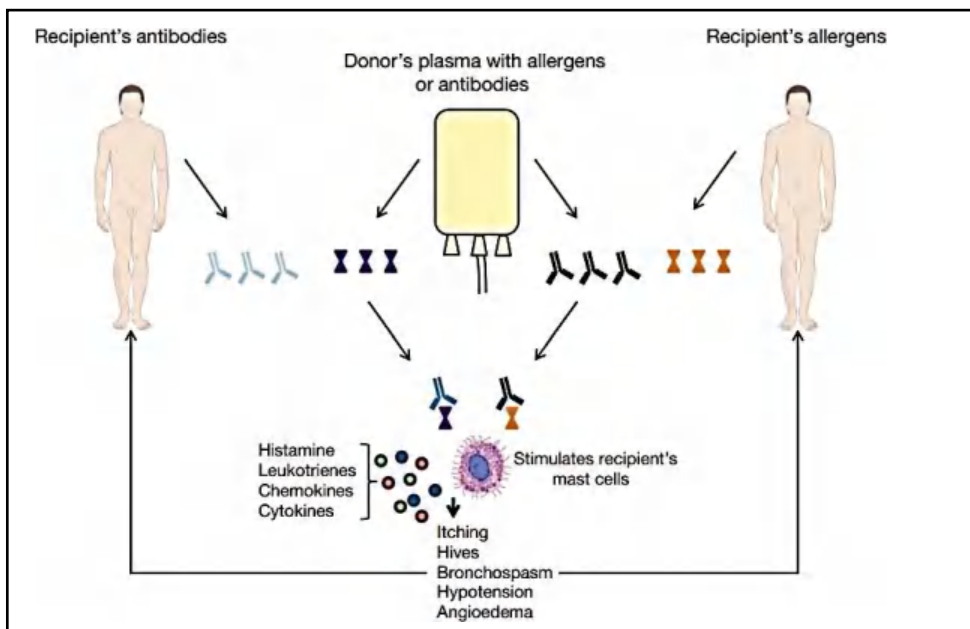
Hipersensitivitas memiliki fase cepat dan fase lambat. Respon cepat ditandai dengan vasodilatasi, edema, dan spasme otot polos, yang muncul 5-30 menit setelah paparan antigen dan berakhir setelah 60 menit. Respon fase terlambat dimulai 2-24 jam setelah paparan dan ditandai dengan peradangan dan kerusakan jaringan. Eosinofil, neutrofil, basofil, monosit, dan sel Th2 berperan penting dalam reaksi ini.



2022).

berapa mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan patofisiologi reaksi alergi us ATR (Gambar 2.3). Karakteristik resipien, produk, dan donor kemungkinan dalam patofisiologi. Reaksi alergi dapat dipicu oleh keberadaan alergen dalam

plasma donor yang dapat mengikat IgE oleh resipien atau melalui transfer pasif antibodi donor terhadap alergen yang ada dalam plasma resipien. Defisiensi protein spesifik dalam resipien, seperti IgA, C4, dan haptoglobin, dapat mempromosikan pembentukan antibodi setelah paparan, yang mengakibatkan reaksi alergi atau anafilaksis yang parah setelah paparan ulang (Pagano & Tobian, 2014).

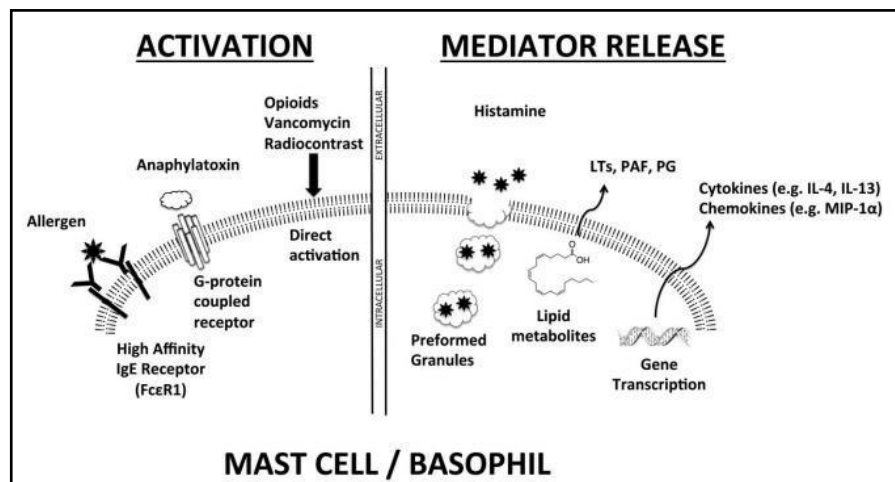


Gambar 2.3 Patofisiologi ATR (Pagano & Tobian, 2014)

Interaksi IgE-alergen ini menghasilkan reaksi hipersensitivitas tipe I, dengan aktivasi sel mast/basofil dan pelepasan zat vasoaktif seperti histamin, leukotrien, dan faktor aktivator trombosit. Faktor non-IgE lainnya, seperti IgG, komplemen, dan obat-obatan, juga dapat memulai reaksi hipersensitivitas tipe I. Pelepasan histamin dari sel mast dan basofil dapat mengakibatkan bronkospasme, kemerahan, palpitasi, angioedema, hipotensi, dan rhinitis (Gambar 2.3) (Pagano & Tobian, 2014).

Aktivasi sel mast dan basofil, efektor utama dari reaksi hipersensitivitas segera, biasanya terjadi setelah *Cell Surface High-Affinity IgE Receptors (FcεRI)* menggumpal sebagai respon terhadap ikatan IgE permukaan sel dengan antigen spesifik (Gambar 2.4). Interaksi IgE-antigen menyebabkan kaskade transduksi sinyal yang menghasilkan pelepasan mediator yang telah terbentuk seperti histamin. Sintesis *de novo* mediator lipid juga terjadi seperti leukotrien dan aktivasi trombosit. Perubahan dalam ekspresi gen dan generasi sitokin dan kemokin konsisten dengan waktu onset yang disebut "*late*" reaksi alergi, yang mencapai puncaknya 6 hingga 8 jam setelah paparan (Pagano et al., 2013).





Gambar 2.4 Aktivasi Sel Mast/Basofil dan Pelepasan Mediator (Savage et al., 2013)

Mekanisme independen IgE yang dapat menyebabkan manifestasi klinis reaksi hipersensitivitas telah diketahui sebelumnya. Immunoglobulin G (IgG) dapat secara langsung menyebabkan anafilaksis dengan mengikat reseptor IgG afinitas rendah FcγRIII pada model tikus. Signifikansi IgG dalam reaksi anafilaksis pada manusia belum jelas tetapi beberapa kasus memberikan bukti mekanisme ini, yang melibatkan aktivasi langsung komplemen. Penelitian tentang mekanisme reaksi ini menunjukkan bahwa kejadian ini mungkin dimediasi oleh aktivasi anafilatoksin (komponen komplemen C3a, C4a, atau C5a); efek hiperosmolar pada sel mast; atau induksi pelepasan histamin langsung, independen osmolaritas, seperti dengan opioid. Bukti untuk mekanisme non-immunologi juga berasal dari studi tentang injeksi langsung agonis alergi, misalnya, bradikinin, leukotrien, dan faktor aktivasi trombosit, yang merangsang pelepasan histamin dari basofil dan sel mast manusia (Savage et al., 2013).

2.1.6 Manifestasi Klinis

Onset gejala reaksi anafilaksis adalah antara beberapa detik hingga 45 menit setelah awal transfusi, sedangkan onset gejala untuk ATR terjadi hingga 2–3 jam setelah transfusi selesai. Pruritus umumnya mendahului erupsi urtikaria. Beberapa terdapat eritema umum (*flushing*) pada kulit atau angioedema. Gejala reaksi yang berat dapat berkembang dengan cepat. Obstruksi saluran napas atas dan/atau bawah disebabkan oleh angioedema dan menghasilkan suara serak, stridor, dan/atau keluhan "di tenggorokan. Obstruksi saluran napas bawah menghasilkan mengi yang r, sensasi nyeri dada, nyeri substernal, dispnea, atau sianosis. Hipotensi dapat ang dapat menyebabkan hilangnya kesadaran, takikardia, aritmia



jantung, atau henti jantung. Gejala gastrointestinal yang parah (kram/nyeri perut, mual, muntah, diare) juga dapat muncul (Tabel 2.2) (Savage et al., 2013).

Tabel 2.2 Manifestasi ATR

Mukokutaneus	Gastrointestinal	Respirasi	Kardiovaskuler
Urtikaria	Nausea	Sesak di tenggorokan	Hipotensi
Pruritus	Muntah	Suara parau	Takikardia
Kemerahan regio facialis / generalisata	Nyeri / kram abdomen	Stridor	Syok
Ruam makulopapular	Diare	Mengi	
Eritema dan edema periorbita		Dispnea	
Edema bibir dan lidah			
Angioedema lokal			

Sumber : Denise and Hermening, 2022

Diagnosis ATR ditegakkan berdasarkan kriteria diagnostik dari *National Healthcare Safety Network (NHSN) Hemovigilance. Allergic transfusion reaction* menurut NHSN hanya mencakup tanda dan gejala reaksi anafilaktoid dan anafilaksis, karena reaksi alergi minor tidak perlu dilaporkan lagi ke NHSN (CDC dkk., 2023).

- 1) *Probable/Minor* ATR : Salah satu dari gejala berikut terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah transfusi dihentikan, yaitu:
 - a) Edema konjungtiva
 - b) Edema bibir / lidah / uvula
 - c) Eritema / edema area periorbital
 - d) Angioedema lokal
 - e) Ruam makulopapular
 - f) Pruritus
 - g) Urtikaria
- 2) *Definitif/Mayor* ATR : ≥ 2 gejala berikut terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah transfusi dihentikan, yaitu:
 - a) Edema konjungtiva
 - b) Edema bibir / lidah / uvula
 - c) Eritema / edema area periorbital
 - d) Kemerahan
 - e) Angioedema lokal
 - f) Ruam makulopapular
 - g) Pruritus
 - h) Gangguan pernapasan / bronkospasme



- i) Urtikaria
- 3) *Severe/Life Threatening/Death* ATR (Reaksi anafilaksis): Melibatkan sistem pernapasan dan/atau kardiovaskuler dan muncul seperti reaksi anafilaksis. Anafilaksis terjadi ketika selain gejala mukokutan, terdapat gejala saluran napas, hipotensi, atau gejala terkait seperti hipotonia dan sinkop. Tanda dan gejala pernapasan dapat berupa laring (sesak di tenggorokan, disfagia, disfonia, suara serak, stridor) atau paru (dispnea, batuk, mengi, bronkospasme, hipoksemia) hingga kematian. Reaksi seperti itu biasanya terjadi selama atau segera setelah transfusi dihentikan. Jika pasien meninggal karena penyebab selain transfusi, tingkat keparahan reaksi harus dinilai sesuai dengan keadaan klinis yang terkait dengan reaksi tersebut (CDC dkk., 2023).

2.1.7 Tatalaksana

a. Pengobatan

Pengobatan ATR dimulai dari menghentikan sementara transfusi dan pemberian antihistamin. Transfusi dapat dilanjutkan jika gejalanya segera membaik. *Allergic transfusion reaction* ringan adalah satu-satunya reaksi transfusi yang secara rutin dapat diizinkan untuk dimulai kembali transfusi setelah reaksi terjadi. Transfusi harus dihentikan jika gejala kembali atau menetap. (Savage et al., 2013).

Epinefrin adalah terapi awal yang paling efektif untuk mengobati anafilaksis, dengan dosis awal epinefrin (0,01 mg/kg; dosis maksimum 0,5 mg) dapat diberikan secara intramuskular di paha setiap 5 menit. Antihistamin, antagonis reseptor H₂, dan glukokortikoid intravena juga dapat digunakan. Glukokortikoid paling efektif dalam mengobati respon alergi fase akhir, yang dapat muncul hingga 24 jam kemudian. Pengamatan pasien selama hingga 24 jam mungkin diperlukan untuk penyelesaian gejala (Savage et al., 2013).

b. Pencegahan/Profilaksis

Mayoritas uji klinis menunjukkan bahwa penggunaan premedikasi secara rutin tidak mengurangi kejadian ATR. Beberapa studi mengindikasikan bahwa pengurangan plasma, melalui pencucian atau solusi tambahan trombosit dapat mengurangi kejadian ATR. (Savage et al., 2013). Premedikasi dengan enhidramin untuk mencegah ATR adalah praktik yang umum dilakukan. Tidak ada data yang menunjukkan bahwa premedikasi rutin sebelum transfusi dapat



mengurangi kejadian ATR. Premedikasi tanpa harapan manfaat yang masuk akal hanya akan menimbulkan risiko yang tidak perlu bagi pasien (Savage et al., 2013).

Dipenhidramin memiliki efek antikolinergik dan menembus sawar darah-otak. Efek sampingnya termasuk mulut kering, retensi urin, rasa kantuk, penurunan kewaspadaan, delirium, gangguan kognitif, ingatan, dan perhatian. Antihistamin yang tidak menimbulkan rasa kantuk, seperti cetirizine atau loratadin, biasanya lebih disukai daripada dipenhidramin. Pada pasien yang pernah mengalami ATR sebelumnya, memberikan premedikasi dengan antihistamin, antagonis reseptor H₂, atau steroid intravena dianggap berguna, tergantung pada keparahan reaksi sebelumnya (Savage et al., 2013).

Obat-obatan ini kemungkinan besar tidak mencegah reaksi. Obat-obatan tersebut mengurangi gejala pada pasien dengan kemungkinan lebih tinggi mengalami reaksi. Pasien dengan ATR dapat dilakukan pencucian atau mengurangi komponen plasma pada produk darah RBC atau trombosit. Pasien dengan ATR berulang pada produk trombosit, pencucian mengurangi kejadian sekitar 95% (Savage et al., 2013).

2.2 Interleukin-4

Reaksi alergi adalah respon inflamasi yang tidak terkontrol secara tepat dengan ciri khas eosinofilia, peningkatan kadar IgE, peningkatan produksi lendir, dan ekspresi sitokin/kemokin yang khas. Proses peradangan ini sejak awal dikontrol secara kritis oleh sitokin dan kemokin. Sitokin mengatur respon seluler pada tingkat transkripsi, sementara kemokin berperan dalam merekrut sel peradangan ke lokasi peradangan (Junttila, 2018).

Salah satu sitokin sentral yang mengatur peradangan alergi adalah IL-4. Interleukin-4 bersama IL-13 adalah sitokin yang mengatur banyak aspek peradangan alergi. Mereka memainkan peran penting dalam mengatur respon limfosit, sel mieloid, dan sel non-hematopoietik. Interleukin-4 menginduksi diferensiasi sel T CD4 naif menjadi sel Th₂. Pada sel B, IL-4 mendorong perubahan kelas imunoglobulin menjadi IgG dan IgE. Pada makrofag, IL-4 dan IL-13 menginduksi aktivasi makrofag (Junttila, 2018).



Interleukin-4 berperan penting dalam pengaturan respon imun, terutama dalam memfasilitasi diferensiasi sel B, produksi antibodi IgE, dan pengaturan respon imun parasit serta reaksi alergi. Kondisi yang dapat meningkatkan kadar IL-4 di tubuh seperti alergi, infeksi parasit, asma, penyakit autoimun dan keganasan

(Justiz Vaillant and Quire, 2024). Interleukin-4 diekspresikan secara berlebihan oleh banyak jenis tumor manusia termasuk glioma ganas, ovarium, paru-paru, payudara, pankreas, kolon, dan kandung kemih, yang juga mengekspresikan reseptornya secara berlebihan. Kompleks reseptor memulai transduksi sinyal melalui jalur JAK/STAT6 dan juga dapat memberi sinyal melalui jalur IRS/PI3K/AKT. Stimulasi IL-4 dan IL-13 mengaktifkan STAT6 yang mengikat promotor berbagai gen dan memainkan peran penting melalui modifikasi diferensiasi dan pertumbuhan sel, induksi kolonisasi dan resistensi apoptosis yang mendukung pertumbuhan sel kanker (Setrerrahmane and Xu, 2017).

2.2.1 Regulasi IL-4

Interleukin-4 diproduksi oleh sel Th2 sebagai respon terhadap pengikatan reseptor sel T dan oleh sel mast dan basofil setelah terjadi ikatan silang dengan reseptor *high-affinity* untuk IgE. Eosinofil yang aktif juga dapat memproduksi IL-4. Sitokin ini dapat memicu berbagai respon, beberapa diantaranya terkait dengan alergi dan asma. Interleukin-4 mengatur diferensiasi sel T *Helper* menjadi Th2. Sel-sel T ini memproduksi sitokin IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13, yang semua dapat berpartisipasi dalam respon alergi. Interleukin-4 mengatur produksi IgE oleh limfosit B dan ekspresi sintase leukotrien C4 oleh sel mast. Sitokin ini juga memiliki kemampuan untuk merangsang produksi kemokin dan hipersekresi lendir oleh sel epitel, serta produksi kolagen oleh fibroblas. (Kelly-Welch et al., 2005).

2.3 Imunoglobulin E

Imunoglobulin E adalah salah satu dari 5 isotipe imunoglobulin yang diketahui secara luas. Imunoglobulin E memainkan peran utama terutama pada kondisi atopik dengan menginduksi reaksi hipersensitivitas langsung. Imunoglobulin E juga memberikan kontribusi signifikan terhadap respon imunitas dari infeksi parasit, yang lebih umum terjadi di negara-negara berkembang. Sebagian kecil antibodi IgE ditemukan dalam plasma. Antibodi IgE secara dominan ditemukan dalam jaringan, melekat kuat pada sel-sel efektor, seperti sel mast dan basofil, oleh reseptor Fc IgE *high-affinity* (FcεRI) dan reseptor IgE *low-affinity* (FcεRII). Dua reseptor ini memfasilitasi respon imunologi yang dilakukan oleh IgE (Hostoffer & Joseph, 2024).



ivasi FcεRI memfasilitasi reaksi hipersensitivitas langsung yang dapat muncul bersin, urtikaria, bronkospasme akut, dan diare sekretoris, bahkan dapat bkan kolaps kardiovaskuler dan reaksi anafilaksis sistemik fatal. Reaksi

hipersensitivitas langsung ini menggunakan reseptor alfa beta gamma untuk mengaktifkan sel mast dan basofil. Mekanisme di balik reaksi ini dimulai dengan ikatan antigen ke IgE yang terikat FcεRI. Hal ini memicu pelepasan histamin langsung dan sintesis prostaglandin dan leukotrien serta merangsang sekresi tertunda dari sitokin dan kemokin (Hostoffer & Joseph, 2024).

Gejala alergi seperti urtikaria, dan eksem diyakini memiliki mekanisme penyakit yang sama, yang melibatkan pengikatan antibodi IgE ke reseptor permukaan yang ada pada berbagai jenis sel, terutama sel mast dan eosinofil. *Crosslinking* IgE yang terikat pada reseptor dengan antigen merangsang pelepasan produk yang berpotensi memicu tanda dan gejala penyakit atopik. Fenomena ini disebut reaksi hipersensitivitas tipe I meliputi urtikaria, bersin, rinore, dan iritasi konjungtiva (alergi musiman) (Conrad et al., 2010; Corry & Kheradmand, 1999; Lim et al., 2022).

Peningkatan IgE dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya atopi, infeksi parasit, infeksi virus, keganasan dan kondisi imunodefisiensi termasuk *Hyper IgE Syndrome* (HIES), dan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Pate et al., 2010). Penelitian lain terhadap infeksi dilakukan bertujuan untuk mendeteksi prognostik kadar IgE plasma dalam perkembangan sepsis di unit gawat darurat pada 480 pasien. Hasilnya menunjukkan pasien berada pada kondisi kritis yang lebih parah, memiliki kadar IgE yang lebih tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien sepsis dengan kadar IgE yang lebih tinggi memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi (Khan and Williams, 2022). Carballo et al., mengemukakan sindrom metabolik, terutama obesitas sentral dan hiperglikemia, berhubungan positif dan independen dengan konsentrasi IgE yang lebih tinggi pada individu yang tidak mengalami kondisi atopik. (Carballo et al., 2021). Persinyalan IL-4 dan IL-13 melalui IL-4Rα berfungsi untuk mengatur lipolisis jaringan adiposa, sensitivitas insulin, dan fibrosis hati. (Khan and Williams, 2022). Berbagai kelainan neoplastik dan hematologi juga telah dikaitkan dengan IgE. Tumor padat seperti karsinoma paru, karsinoma kolon, karsinoma prostat, dan karsinoma payudara telah dilaporkan meningkatkan kadar IgE. Peningkatan tersebut terjadi akibat disregulasi aksis Th1/Th2-IgE. Kondisi neoplastik lain yang diketahui menunjukkan peningkatan kadar IgE termasuk mieloma IgE dan limfoma ganas. Eosinofilia dan peningkatan kadar IL-4 dan IgE telah ditunjukkan pada limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin (Pate et al., 2010).



2.3.1 Regulasi IgE

Respon imun dibagi secara tradisional menjadi dua kategori yaitu humoral dan seluler, dengan ciri perbedaan antibodi yang disekresikan dan berbagai sel efektor yang terkait. Berbagai macam banyak sel yang berperan secara langsung dalam respon imun, sel T *helper* (CD4+) telah muncul sebagai regulator esensial dari kedua peristiwa humoral dan seluler, misalnya dengan memberikan sinyal yang diperlukan untuk produksi antibodi dan melalui aktivasi mekanisme antimikroba seluler. Sel T *helper* lebih lanjut diklasifikasikan ke dalam dua sub tipe efektor yang secara fungsional berbeda dan mendasari kerangka kerja untuk memahami inflamasi atopik dan respon IgE. Sub tipe efektor ini saling antagonis; akibatnya, respon inflamasi cenderung didominasi oleh efek satu tipe sel atas tipe sel lainnya. Sel Th1 dan Th2 berasal dari prekursor bersama dalam respon terhadap stimulus yang berbeda dan dibedakan berdasarkan dua pola utama protein yang disekresikan yang disebut sitokin (Conrad et al., 2010; Lim et al., 2022).

Sel Th1 mengeluarkan IL-2, Interferon Gamma (IFN- γ), TNF- α , *Lymphotoxin* (LT), dan sitokin lain yang bersama-sama memobilisasi mekanisme pertahanan seluler dan humoral terhadap patogen intraseluler dan menentang respon IgE. Interleukin 2 dan IFN- γ keduanya menekan sintesis IgE melalui efek langsung pada sel B. Meskipun IL-12 dan IL-18 bukanlah sitokin tipe 1 secara ketat, keduanya juga menekan sekresi IgE, kemungkinan melalui induksi IFN- γ . Sel Th2 mengeluarkan repertoar sitokin yang sepenuhnya terpisah dan fungsional berbeda, termasuk IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-13. Sitokin-sitokin ini berperan mengkoordinasikan pertahanan *host* terhadap patogen ekstraseluler besar seperti cacing. Sebagian besar ciri khas atopi dan asma, terutama sintesis IgE, berasal dari efek gabungan dari sitokin tipe 2 dan erat terkait dengan sel-sel mirip Th2 sitokin (Conrad et al., 2010; Lim et al., 2022).

Imunoglobulin E adalah isotipe imunoglobulin yang paling sedikit jumlahnya dalam tubuh dan kadar nya diatur secara ketat. Konsentrasi IgE bebas dalam serum adalah 50–200 ng/mL pada manusia sehat. Waktu paruh serum IgE adalah yang paling singkat dari semua isotipe imunoglobulin, berkisar 2 hari pada manusia, dibandingkan dengan 20 hari untuk IgG pada manusia. Stabilitas serum IgE yang rendah dan sifat sementara dari respon IgE inilah yang bisa memicu reaksi anafilaksis yang tidak diinginkan (Wu & Zarrin, 2014).



globulin E berikatan dengan reseptor IgE pada sel-sel imun di jaringan dan kulasi. Terdapat dua reseptor IgE, Fc ϵ RI dan Fc ϵ R II (dikenal sebagai CD23). kspresikan oleh sel-sel mast dan basofil, aktivasinya memediasi degranulasi

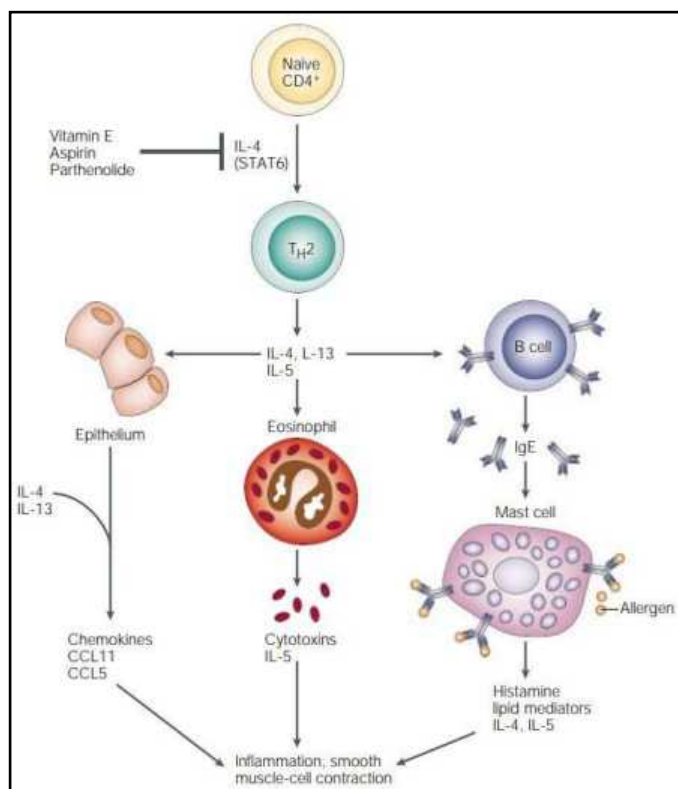
seluler, produksi eikosanoid, dan produksi sitokin. Pada manusia, FcεRI juga diekspresikan oleh sel dendritik dan makrofag, aktivasinya memediasi internalisasi antigen yang terikat IgE untuk pemrosesan dan presentasi pada permukaan sel, serta produksi sitokin yang mempromosikan respon imun tipe T *helper* 2. FcεRII diekspresikan oleh sel B, mengatur produksi IgE dan memfasilitasi pemrosesan dan presentasi antigen. FcεRII juga diekspresikan oleh sel-sel lain seperti makrofag dan sel epitel, memediasi pengambilan kompleks IgE–antigen (Wu & Zarrin, 2014).

2.4 Hubungan IL-4, IgE dengan ATR

Eksresi IL-4 seringkali mengakibatkan produksi IgE dan peradangan yang dimediasi sitokin sel Th2, seperti asma yang diinduksi oleh alergen, rinitis, dan anafilaksis. Terdapat lebih dari 25% populasi di negara-negara industri menderita alergi yang dimediasi oleh IgE. Interleukin-4 adalah *inducer* dari perubahan isotipe sel B dan produksi IgE. Immunoglobulin E terlibat dalam perkembangan reaksi alergi tipe cepat yang dimediasi oleh sel mast yang bergantung pada IgE. Interleukin-4 juga mempromosikan ekspresi molekul adhesi endotel dan produksi kemokin. Interleukin 5 yang dihasilkan oleh sel Th2 mempromosikan produksi eosinofil serta hiperaktivitas saluran napas (Gambar 2.5) (Li-Weber & Krammer, 2003).

Interleukin-4 adalah pemain kunci dalam patogenesis gangguan atopik (Gambar 2.5). Interleukin-4 mempromosikan perkembangan sel Th2. Sitokin sel Th2 mempromosikan penyakit alergi dengan banyak mekanisme. Interleukin-4 menginduksi perubahan isotipe sel B dan produksi IgE, serta menginduksi ekspresi kemokin oleh sel-sel epitel dan jenis sel lainnya. Sel Th2 secara langsung mempengaruhi sel otot polos (Li-Weber & Krammer, 2003).





Gambar 2.5 Jalur Persinyalan IL-4 (Li-Weber & Kramer, 2003)

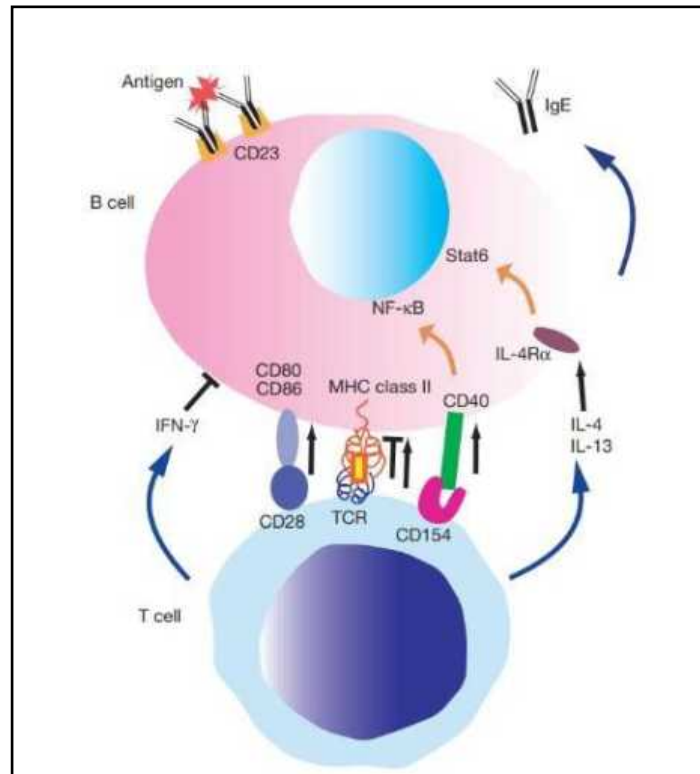
Interleukin-4 adalah sitokin penting yang memediasi sintesis IgE. Sintesis IgE juga telah diamati dalam kondisi yang tidak biasa di luar keberadaan IL-4, namun dengan relevansi yang belum pasti terhadap penyakit atopik. Penyakit alergi memiliki keterkaitan erat dengan IL-4 dan IL-13 secara biologis (Corry & Kheradmand, 1999; Khanal, 2022).

Beberapa penelitian eksperimental menyebutkan bahwa sel Th2 dapat menghasilkan IL-4 yang diperlukan untuk sintesis IgE. Eosinofil direkrut secara dini ke lokasi terjadinya alergi dan segera mengeluarkan IL-4 dalam jumlah cukup untuk menghasilkan sel Th2. Sel T *nature*, sel T CD4+ yang mengekspresikan repertoar reseptor sel T yang terbatas dan antigen permukaan NKRP-1 biasanya terkait dengan sel NK, melepaskan IL-4 yang cukup untuk sintesis IgE dalam beberapa kondisi (Corry & Kheradmand, 1999; Khanal, 2022).

Beberapa jenis sel memiliki potensi untuk berinteraksi dengan sel B untuk mempromosikan produksi IgE (Gambar 2.6). Antigen yang disajikan melalui molekul kelas II MHC ke T Cell Receptor (TCR). Interaksi CD86-CD28 (dan mungkin CD80-CD40-CD154 mempromosikan produksi IgE melalui efek langsung pada sel B, secara berturut-turut. Banyak sitokin memengaruhi produksi IgE, IFN- γ merupakan regulator negatif yang paling penting sementara IL-4 dan IL-13.



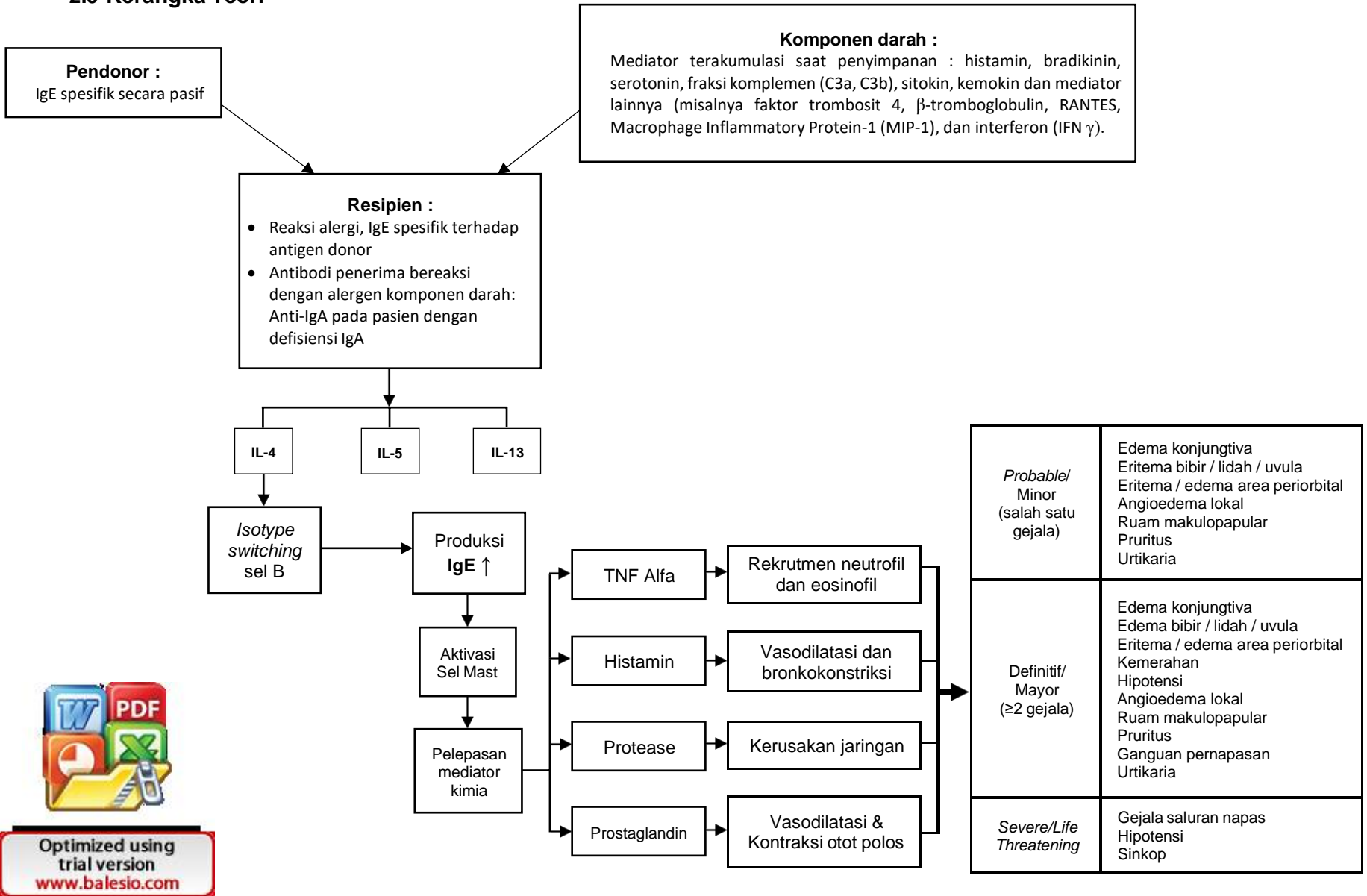
Banyak faktor transkripsi mungkin terlibat, Stat-6, melalui IL-4Ra, dan NF- κ B, melalui CD40, secara langsung mempromosikan produksi IgE dengan memulai sintesis transkrip epsilon dan *switching* (Corry & Kheradmand, 1999; Khanal, 2022).



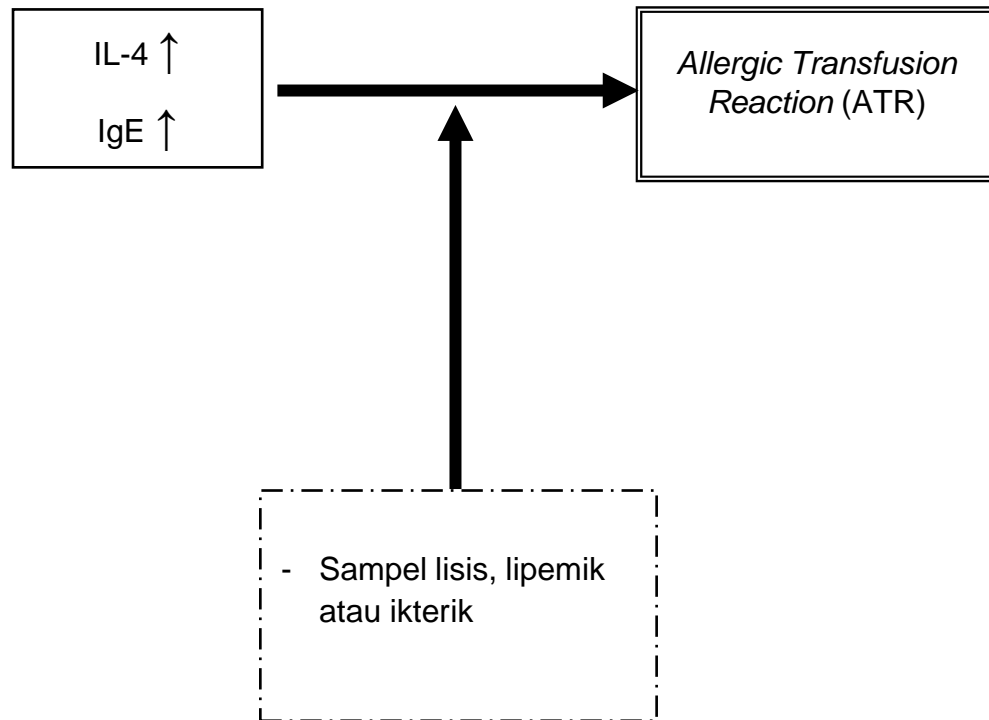
Gambar 2.6 Kontrol Molekuler Respon IgE (Corry & Kheradmand, 1999)



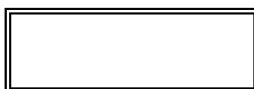
2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



Variabel Bebas



Variabel Tergantung



Variabel Perancu





Optimized using
trial version
www.balesio.com