

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Reaksi alergi akibat transfusi darah merupakan salah satu efek samping yang paling sering terjadi setelah pemberian komponen darah (Madden & Raval, 2020). Reaksi ini biasanya muncul segera atau dalam kurun waktu kurang dari 24 jam pasca transfusi, dengan manifestasi klinis yang bervariasi mulai dari gejala ringan seperti demam dan menggigil, hingga gejala berat berupa reaksi alergi yang serius. Pemahaman yang komprehensif terhadap mekanisme imunologi yang terlibat dalam allergic transfusion reaction (ATR) sangat penting untuk mengurangi risiko dan meningkatkan keamanan pasien (Suddock & Crookston, 2023). Sejak tahun 2010, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) telah mengembangkan sistem pelaporan hemovigilance secara sukarela melalui *National Healthcare Safety Network* (NHSN) *Hemovigilance Module* (HM), yang menggunakan klasifikasi dan kriteria diagnosis tersendiri untuk berbagai jenis reaksi transfusi (CDC dkk, 2023). Jenis reaksi transfusi sendiri bervariasi dalam hal frekuensi, mulai dari yang cukup sering seperti reaksi alergi ringan dan reaksi demam non-hemolitik, hingga yang jarang terjadi seperti anafilaksis, reaksi hemolitik akut, dan sepsis. Reaksi transfusi yang paling sering dilaporkan sebagai penyebab kematian adalah *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI) (Suddock & Crookston, 2023).

Secara global, reaksi transfusi alergi diperkirakan terjadi pada sekitar 3% dari seluruh prosedur transfusi darah, dan dapat menimbulkan tantangan klinis. Risiko terjadinya reaksi ini berkaitan erat dengan jumlah plasma dalam produk darah, di mana lebih dari 90% kasus terjadi selama proses transfusi (Savage, 2019). Menurut laporan dari *National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module* (NHSN HM) pada tahun 2010–2012, reaksi transfusi alergi menyumbang sekitar 46,8% dari semua reaksi transfusi yang dilaporkan (Harvey et al., 2015). Mayoritas kasus ATR bersifat ringan dan lebih sering terjadi pada transfusi trombosit dengan angka kejadian 421,7 per 100.000 unit, dibandingkan produk transfusi lainnya (Hendrickson dkk, 2016). Di Indonesia, kecenderungan kejadian ATR serupa dengan laporan global. Studi oleh Wahidiyat dan kolega (2019) menunjukkan bahwa reaksi alergi ringan menyumbang 56,6% dari semua reaksi transfusi akut, dan pada populasi anak, ATR paling sering ditemukan pada transfusi PRC, yaitu sebesar 51,4%. Data terbaru dari Unit Pengelolaan Darah (UPD) RSUP Dr. Wahidin assar tahun 2023 juga menunjukkan dominasi ATR, dengan 70,4%, diikuti oleh FNHTR sebesar 21,2% dan jenis reaksi besar 8,3%.



komponen utama yang terlibat dalam reaksi alergi adalah imunoglobulin E (IgE). IgE adalah antibodi yang berperan dalam tubuh terhadap alergen, dan kadar IgE yang tinggi sering

dikaitkan dengan reaksi alergi yang parah (Hostoffer and Joseph 2023). Selain IgE, sitokin seperti Interleukin-5 (IL-5) juga memiliki peran penting dalam respon imun alergi. terutama melalui pengaruhnya terhadap eosinofil, jenis leukosit yang berfungsi dalam mempertahankan tubuh terhadap infeksi parasit dan juga berperan dalam inflamasi alergi. Interleukin-5 (IL-5) adalah sitokin yang berperan dalam diferensiasi, pertumbuhan, dan aktivasi eosinofil, jenis leukosit yang berkontribusi pada respon inflamasi dalam reaksi alergi (Takatsu 2011).

Studi mengenai hubungan antara kadar IgE dan IL-5 dengan ATR masih terbatas, namun penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan kadar IgE dapat berkontribusi pada terjadinya reaksi alergi selama transfusi. Penelitian oleh Ackfeld et al. menemukan bahwa pasien dengan riwayat alergi memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami ATR setelah transfusi darah. Penelitian ini juga menunjukkan adanya korelasi antara peningkatan kadar IgE dan terjadinya reaksi alergi selama transfusi, meskipun hubungan langsung dengan IL-5 belum banyak dieksplorasi (Ackfeld et al. 2022).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa beberapa karakteristik pasien berperan penting dalam mempengaruhi kejadian reaksi transfusi alergi. Faktor umur merupakan salah satu faktor penting, anak-anak dan lansia menunjukkan kerentanan lebih tinggi terhadap reaksi imunologis akibat imaturitas atau penurunan fungsi imun (Pinto et al., 2013; Gelaw et al., 2020). Jenis kelamin juga mempengaruhi risiko, perempuan cenderung lebih berisiko mengalami reaksi, diduga akibat paparan antigen saat kehamilan atau transfusi sebelumnya (Hirayama, 2013; Kennedy et al., 2008). Jenis produk darah seperti trombosit dan *fresh frozen plasma* (FFP) lebih sering dikaitkan dengan reaksi alergi dibandingkan *packed red cells* (PRC) karena kandungan protein plasma yang tinggi (Yıldız et al., 2024; Savage et al., 2014). Selain itu, diagnosis klinis seperti kanker atau penyakit hematologi kronis sering dikaitkan dengan peningkatan risiko reaksi transfusi, baik karena kepekaan imun maupun paparan transfusi berulang (Celik et al., 2021; Bahabri et al., 2023). Riwayat alergi juga menjadi prediktor kuat terhadap terjadinya reaksi transfusi alergi, terutama pada pasien dengan atopi atau alergi makanan tertentu (Hirayama, 2013; Savage et al., 2014). Riwayat transfusi sebelumnya meningkatkan kemungkinan reaksi karena sensitisasi imunologis terhadap antigen donor yang berulang (Kato et al., 2015; Wang et al., 2022). Oleh karena itu, pemahaman mendalam terhadap faktor-faktor ini menjadi penting dalam upaya pencegahan dan penanganan reaksi transfusi alergi secara efektif.

Urgensi penelitian terletak pada kebutuhan untuk memahami lebih lanjut mekanisme imunologis yang mendasari ATR, terutama dalam konteks peningkatan



. Pemahaman yang lebih baik, diharapkan dapat dikembangkan n yang lebih efektif, seperti identifikasi awal pasien yang berisiko ATR dan pengembangan terapi yang dapat mengurangi atau i.

i juga akan mengisi kekosongan literatur mengenai peran IL-5 selama ini lebih banyak dipelajari dalam konteks hubungan

peningkatan penyakit alergi lain seperti asma dan rinitis alergi (Pelaia et al. 2019). Penelitian ini mengintegrasikan analisis terhadap IgE dan IL-5, diharapkan dapat memberikan kontribusi baru dalam pemahaman mekanisme ATR dan membuka jalan bagi penelitian lebih lanjut di bidang ini.

Penelitian ini relevan dalam konteks peningkatan keamanan transfusi darah yang merupakan prioritas global dalam pelayanan kesehatan (Jaryse C. Harris; and Crookston 2023). Penelitian ini berpotensi memberikan kontribusi signifikan terhadap pengembangan pedoman klinis yang lebih baik dalam mengelola dan mencegah ATR, serta meningkatkan keselamatan pasien secara keseluruhan.

1.2 Reaksi Transfusi Alergi

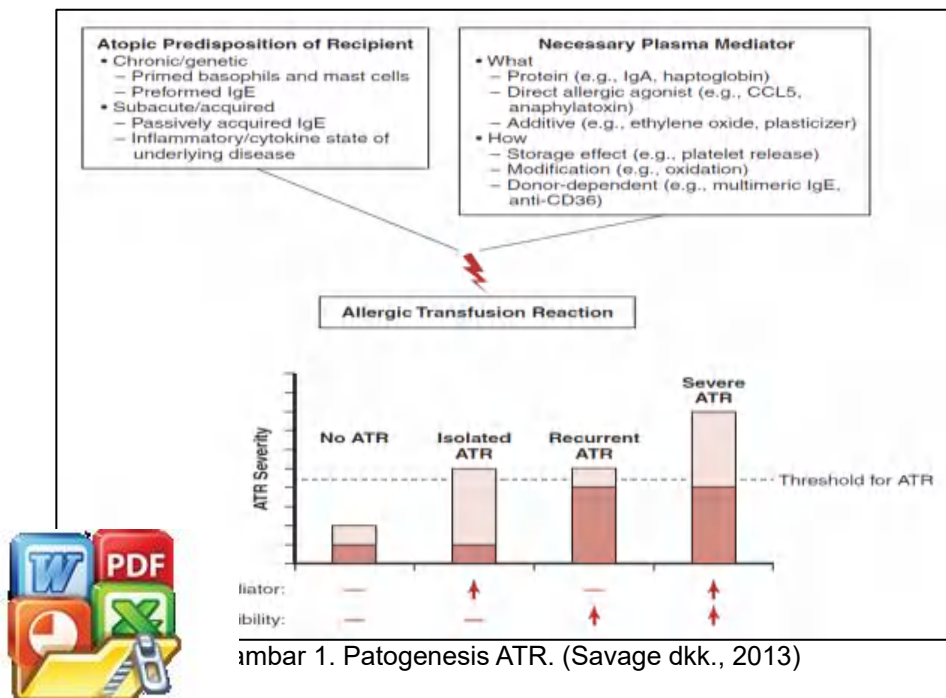
Reaksi transfusi alergi adalah jenis dari reaksi transfusi berupa gejala alergi hingga anafilaktik, yang terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah penghentian transfusi. Istilah reaksi alergi, anafilaktoid dan anafilaktik digunakan untuk mengkategorikan ATR (Denise M, 2019). Reaksi alergi umumnya berupa reaksi ringan hingga sedang dan merujuk pada tanda dan gejala yang terbatas pada kulit dan saluran pencernaan. Reaksi anafilaktoid adalah reaksi yang cukup parah yang meliputi gejala oral dan tenggorokan, gejala gastrointestinal yang lebih parah, dan gangguan pernapasan. Reaksi anafilaksis adalah reaksi yang parah dan mengancam jiwa yang disertai hipotensi dan syok yang parah (Denise M, 2019). ATR penting untuk diperhatikan karena frekuensinya, biaya terkait pemborosan produk darah, dan dampaknya terhadap keterlambatan terapi transfusi yang tepat serta tumpang tindih dengan reaksi transfusi lainnya (Denise M, 2019).

Reaksi transfusi alergi terjadi pada 1-4% dari seluruh transfusi (Heddle dkk., 2002). Bentuk parah dari ATR (anafilaksis) terjadi <10% dari semua ATR (Ronald E & Gerald A, 2003). ATR paling sering terjadi pada transfusi trombosit dan plasma, dengan insiden sekitar 2% dari trombosit yang ditransfusikan, menjadikannya reaksi kedua setelah FNHTR pada transfusi eritrosit (Savage dkk., 2013). Reaksi anafilaksis yang parah dapat menyebabkan resusitasi jantung paru atau kematian, sangat jarang dengan frekuensi antara 1 per 20.000 hingga 1 per 47.000 unit transfusi (Denise M, 2019).

Etiologi dan patogenesis ATR belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga merupakan hasil dari kombinasi faktor resipien dan produk donor (Savage dkk., 2013). Produk TC yang diikuti oleh produk plasma, memiliki insiden tertinggi untuk ATR. Fakta bahwa pengurangan plasma donor dalam produk dapat menurunkan kejadian ATR menunjukkan adanya komponen dalam plasma donor yang berperan (Rifai dkk., 2023). Namun plasma donor saja tidak sepenuhnya menjelaskan ATR, ombosit aferesis dari donor yang sama jarang mengalami ATR yang serupa (Savage dkk., 2011). Faktor dari resipien juga dapat terjadinya ATR. Resipien dengan IgE yang lebih tinggi dan lebih tua memiliki risiko ATR yang lebih tinggi (Savage dkk., 2014,



Reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi oleh IgE tidak menjelaskan semua ATR. Meskipun patogenesis ATR sering dianggap sebagai reaksi hipersensitivitas tipe I karena gejala klinisnya mirip dengan reaksi alergi terhadap lingkungan atau obat, serta adanya mediasi IgE terhadap protein plasma, hal ini tidak mencakup semua kasus (Denise M, 2019). ATR parah akibat protein plasma seperti IgA dan haptoglobin telah dijelaskan pada pasien dengan defisiensi protein tersebut, namun insidensinya belum dapat diestimasi dengan akurat. Selain itu banyak pasien dengan defisiensi IgA atau haptoglobin yang memiliki alloantibodi spesifik tidak mengalami ATR (Hirayama, 2013). Paparan protein asing dari donor memang dapat menyebabkan sensitisasi dan ATR pada paparan ulang, seperti pada defisiensi IgA, namun ini bukan mekanisme yang umum. Pasien dengan defisiensi faktor koagulasi atau alfa-1-antitripsin jarang mengalami reaksi alergi berat. Polimorfisme protein plasma mungkin menjelaskan beberapa ATR yang terjadi secara sporadis pada pasien yang menerima transfusi berulang (Savage dkk., 2013). Mekanisme non-IgE yang melibatkan IgG, aktivasi langsung komplemen (C') dan faktor dari trombosit juga telah diusulkan. Gambar 1 menjelaskan model patogenesis ATR yang dihipotesiskan terjadi akibat predisposisi penerima terhadap reaksi alergi secara umum (atopi) dan transfusi beberapa mediator plasma yang tercantum. Tingkat keparahan ATR mungkin terkait dengan kerentanan penerima terhadap reaksi alergi pada saat transfusi dan jumlah mediator plasma yang diinfus dengan produk (Savage dkk., 2013).



Gambar 1. Patogenesis ATR. (Savage dkk., 2013)



Manifestasi klinis paling umum dari ATR adalah pruritus dan urtikaria, meskipun beberapa sistem organ dapat terlibat (Rifai dkk., 2023). Terdapat berbagai tingkat keparahan klinis yang ditemukan pada ATR, tetapi mayoritas berupa reaksi kulit ringan, serupa dengan gejala untuk reaksi alergi akibat lingkungan atau obat (Denise M, 2019). Pada Tabel 1, tanda dan gejala klinis ATR secara sistem organ dapat dikategorikan menjadi mukokutan, gastrointestinal, pernapasan, dan kardiovaskular (Denise M, 2019). Penting untuk mempertimbangkan etiologi lain dari reaksi alergi, terutama jika reaksi lebih terkait dengan terapi lain yang diterima, diet dan lingkungan (Denise M, 2019; Rifai dkk., 2023).

Tabel 1. Tanda dan Gejala ATR (Denise M, 2019)

Mukokutan	Gastrointestinal	Respirasi	Kardiovaskuler
<ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria • Pruritis • Kemerahan pada wajah/seluruh tubuh • Ruam makulopapular • Eritem dan edema disekitar mata • Edema pada bibir/lidah • Angioedema lokal 	<ul style="list-style-type: none"> • Mual • Muntah • Nyeri/kram pada perut • Diare 	<ul style="list-style-type: none"> • Sesak pada tenggorokan • Suara serak • Stridor • Mengi • Sesak pada dada • Dispneu 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensi • Takikardi • Syok

Diagnosis ATR ditegakkan berdasarkan kriteria diagnostik dari NHSN *Hemovigilance*. ATR definitif 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 (Reaksi alergi): Salah satu dari gejala berikut terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah penghentian transfusi, yaitu:

- a) Edema konjungtiva
 - b) Edema bibir / lidah / uvula
- na / edema area periorbital
 edema lokal
 n makulopapular
 tus
 aria



- 2) *Definitive/Mayor* ATR (Reaksi anafilaktoid): ≥ 2 gejala berikut terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah penghentian transfusi, yaitu:
- Edema konjungtiva
 - Edema bibir / lidah / uvula
 - Eritema / edema area periorbital
 - Kemerahan
 - Hipotensi
 - Angioedema lokal
 - Ruam makulopapular
 - Pruritus
 - Gangguan pernapasan / bronkospasme
 - Urtikaria
- 3) *Severe/Life Threatening/Death* ATR (Reaksi anafilaksis): Melibatkan sistem pernapasan dan/atau kardiovaskular 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). Reaksi seperti itu biasanya terjadi selama atau segera setelah penghentian transfusi. Kematian kemungkinan/mungkin/pasti terkait dengan transfusi. Jika pasien meninggal karena penyebab selain transfusi, tingkat keparahan reaksi harus dinilai sesuai dengan keadaan klinis yang terkait dengan reaksi tersebut.

Diagnosis banding ATR ada banyak dikarenakan gejalanya yang tumpang tindih dengan reaksi transfusi lain, secara sederhana meliputi:

- TRALI dan TACO ketika gejala pernapasan menonjol
- AHTR dan TTI ketika hipotensi dan/atau syok terjadi (Denise M, 2019).

1.2.3 Imunoglobulin E (Ig E)

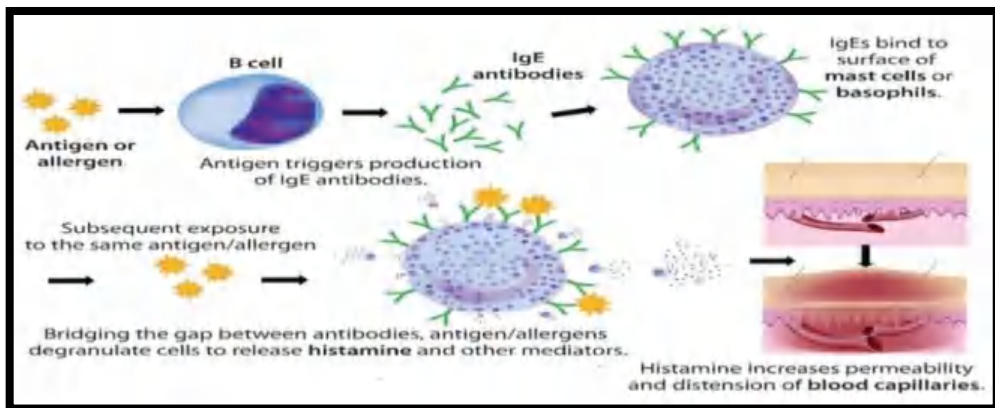
Imunoglobulin E (IgE) adalah antibodi yang didefinisikan oleh keberadaan rantai berat epsilon dalam strukturnya. IgE ada dalam bentuk monomer dan merupakan isotype antibodi yang paling sedikit jumlahnya di plasma, dengan konsentrasi sekitar 100 ng/mL, yaitu sekitar 300 kali lebih rendah dibandingkan dengan IgG dalam sirkulasi dan hanya menyumbang 0,002% dari total imunoglobulin. Imunoglobulin E memiliki waktu paruh yang sangat singkat, kurang dari 1 hari, karena sebagian dari jumlah yang beredar terus menerus dibersihkan dan dihancurkan dalam endosom. Meskipun konsentrasinya rendah dalam sirkulasi, cara biologis. Hal ini disebabkan karena antibodi IgE mengikat sel mast dan basofil yang ada di permukaan sel mast dan basofil, sehingga sel-sel tersebut sensitif terhadap alergen (Godwin, Sinawe, and Crane 2024). ϵ RI adalah reseptor afinitas tinggi yang spesifik untuk IgE, dan afinitas tinggi pada sel mast yang tinggal di jaringan dan basofil. Afinitas tinggi ini, hampir semua IgE yang diproduksi oleh sel B



terikat pada sel mast atau basofil, yang juga menjelaskan rendahnya konsentrasi IgE yang ditemukan dalam sirkulasi. Ikatan silang IgE yang terikat pada FcεRI menyebabkan aktivasi seluler yang mengakibatkan pelepasan langsung komponen granular yang sudah terbentuk seperti histamin dan tripsin, serta produksi mediator lipid seperti prostaglandin dan leukotrien, serta sitokin seperti IL-4 dan IL-5 (Nagata and Suzuki 2022).

Mekanisme Ig E dalam Reaksi Alergi

Proses mekanisme Immunoglobulin E (IgE) berperan dalam reaksi alergi dimulai ketika antigen atau alergen masuk ke dalam tubuh dan dikenali oleh sel B, yang kemudian merespons dengan memproduksi antibodi IgE yang spesifik terhadap alergen tersebut (Gambar 2). IgE yang dihasilkan kemudian berikatan dengan reseptor afinitas tinggi pada permukaan sel mast dan basofil (Muhammed Y 2020).



Gambar 2 Mekanisme IgE dalam mediasi reaksi inflamasi setelah terpapar alergen (Muhammed Y 2020).

Pada paparan berikutnya terhadap alergen yang sama, alergen tersebut akan mengikat IgE yang sudah terpasang pada sel mast atau basofil. Ini menyebabkan *cross-linking* dari IgE yang memicu degranulasi sel mast atau basofil, melepaskan berbagai mediator kimia seperti histamin. Histamin ini kemudian menyebabkan peningkatan permeabilitas dan pelebaran kapiler darah, yang menghasilkan gejala-gejala alergi seperti pembengkakan, kemerahan, gatal-gatal, dan dalam beberapa kasus, reaksi yang lebih parah seperti anafilaksis. Mekanisme ini menjelaskan bagaimana IgE memediasi respons imun yang cepat dan kadang-kadang terhadap alergen yang dianggap oleh tubuh sebagai ancaman).



1 Reaksi Transfusi Alergi

n E (IgE) memainkan peran penting dalam reaksi transfusi akut, kaitan dengan reaksi alergi. Ketika darah atau komponen darah

yang mengandung alergen atau antibodi tertentu ditransfusikan ke dalam tubuh penerima, IgE yang terikat pada reseptor FcεRI di permukaan sel mast dan basofil dapat memicu reaksi imun yang cepat. Proses ini dimulai ketika IgE mengenali dan mengikat antigen spesifik dalam komponen darah yang ditransfusikan. Aktivasi ini menyebabkan degranulasi sel mast dan basofil, yang melepaskan berbagai mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan leukotrien, yang semuanya dapat menyebabkan gejala klinis (Goel, Tobian, and Shaz 2019).

Reaksi transfusi yang dimediasi oleh IgE sering terjadi pada pasien yang sudah memiliki sensitivitas sebelumnya terhadap antigen tertentu, misalnya karena transfusi darah sebelumnya atau kondisi alergi yang mendasari. IgE juga dapat berperan dalam reaksi transfusi yang disebabkan oleh transfer pasif IgE atau antigen dari donor ke penerima (Savage et al. 2015). Pada beberapa kasus paparan minimal terhadap alergen dapat memicu reaksi yang kuat, mengingat IgE memiliki kemampuan untuk menginduksi aktivasi sel imun yang sangat sensitif.

1.2.4 Interleukin-5 (IL-5)

Interleukin-5 (IL-5) adalah sitokin yang berperan penting dalam pengaturan pertumbuhan, aktivasi, dan kelangsungan hidup eosinofil, Leukosit yang terlibat dalam respon imun terhadap infeksi parasit dan dalam proses inflamasi alergi. IL-5 adalah homodimer yang berarti terdiri dari dua subunit protein identik yang bergabung untuk membentuk struktur aktifnya. Struktur IL-5 memungkinkan interaksi spesifik dengan reseptor IL-5RA, yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal dalam sel-sel target, terutama eosinofil (Takatsu 2011).

Struktur IL-5 terdiri dari empat heliks yang berfungsi sebagai situs pengikatan untuk reseptor IL-5RA. Reseptor IL-5RA sendiri terdiri dari tiga domain tipe III fibronectin (FnIII) yang membungkus IL-5 seperti kunci inggris. Interaksi antara IL-5 dan reseptornya sangat penting untuk memediasi berbagai respons imun, termasuk proliferasi dan aktivasi eosinofil. Aktivasi ini berkontribusi pada peningkatan respons inflamasi, yang sering terlihat pada kondisi alergi seperti asma. Pemahaman yang lebih mendalam tentang struktur IL-5 dan interaksinya dengan IL-5RA telah menjadi fokus penelitian karena relevansinya dalam pengembangan terapi yang menargetkan penyakit inflamasi yang melibatkan eosinofil (Patino et al. 2011).

Mekanisme Interleukin-5 dalam Reaksi Transfusi

Interleukin-5 berkontribusi secara signifikan terhadap mekanisme reaksi hipersensitivitas, terutama yang terkait dengan reaksi alergi yang dipicu oleh



komponen darah yang mengandung alergen atau antigen yang diproduksi oleh sel T-helper tipe 2 (Th2) dan merangsang serta meningkatkan kemampuannya untuk memproduksi dan terlibat dalam inflamasi seperti histamin, leukotrien, dan sitokin lainnya. Hal ini merupakan langkah penting dalam memperkuat respons alergi

Proses ini dapat menyebabkan serangkaian gejala alergi yang bervariasi dari ringan seperti gatal-gatal dan urtikaria, hingga gejala yang lebih berat seperti bronkospasme, angioedema, dan syok anafilaktik. Aktivasi eosinofil dan pelepasan mediator oleh IL-5 juga dapat memperparah inflamasi yang terjadi, mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular dan akumulasi cairan di jaringan, yang pada gilirannya memperburuk kondisi klinis pasien (Gogos et al. 2023).

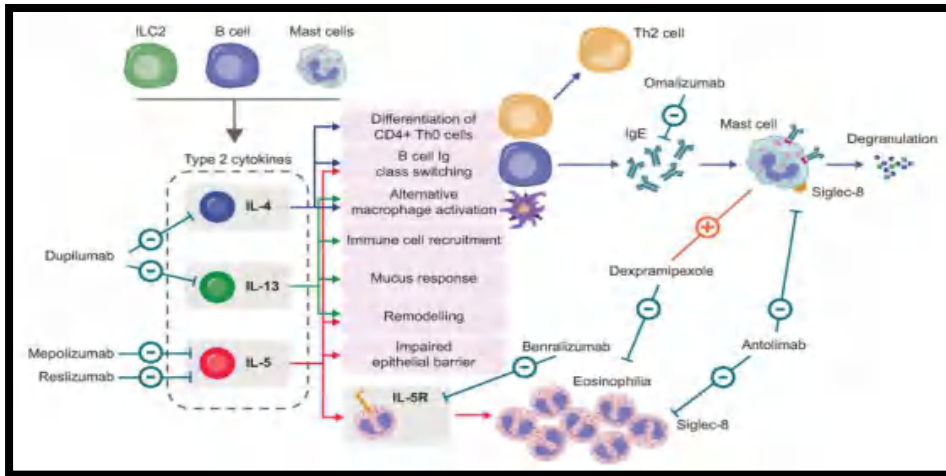
Pada kasus yang lebih parah, seperti pada pasien dengan riwayat atopi atau hipersensitivitas, IL-5 dapat memediasi kondisi yang dikenal sebagai sindrom Kounis, reaksi alergi yang diinduksi oleh transfusi darah menyebabkan spasme koroner atau bahkan infark miokardial. Ini terjadi karena eosinofil yang diaktifkan oleh IL-5, bersama dengan sel mast yang sensitif terhadap IgE, melepaskan mediator inflamasi yang memicu spasme pembuluh darah koroner. Interleukin-5 tidak hanya memperburuk reaksi alergi tetapi juga dapat memicu komplikasi kardiovaskular yang mengancam nyawa (Gogos et al. 2023).

1.2.5 Hubungan Antara Ige, IL-5 dan Respon Imun Pada Reaksi Transfusi

Hubungan antara Immunoglobulin E (IgE) dan Interleukin-5 (IL-5) sangat erat dalam konteks reaksi imun alergi, terutama yang melibatkan respon imun tipe 2 (Gambar 3). IgE dan IL-5 merupakan dua komponen penting dalam patofisiologi penyakit alergi yang melibatkan sel mast dan eosinofil. IgE memiliki peran sentral dalam memediasi reaksi alergi dengan memicu aktivasi sel mast. Ketika alergen memasuki tubuh, IgE yang sudah terikat pada reseptor permukaan sel mast akan mengenali alergen tersebut, menyebabkan terjadinya degranulasi sel mast. Proses ini menghasilkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin yang memicu gejala klinis alergi, seperti urtikaria, gatal-gatal, dan pada kasus berat, anafilaksis (Gevaert et al. 2022).

Sementara itu, IL-5 berperan dalam aktivasi dan pematangan eosinofil yang merupakan sel efektor penting dalam inflamasi alergi kronis. IL-5 merangsang produksi dan migrasi eosinofil ke tempat peradangan, di mana mereka kemudian berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan perburukan gejala klinis (Gevaert et al. 2022).





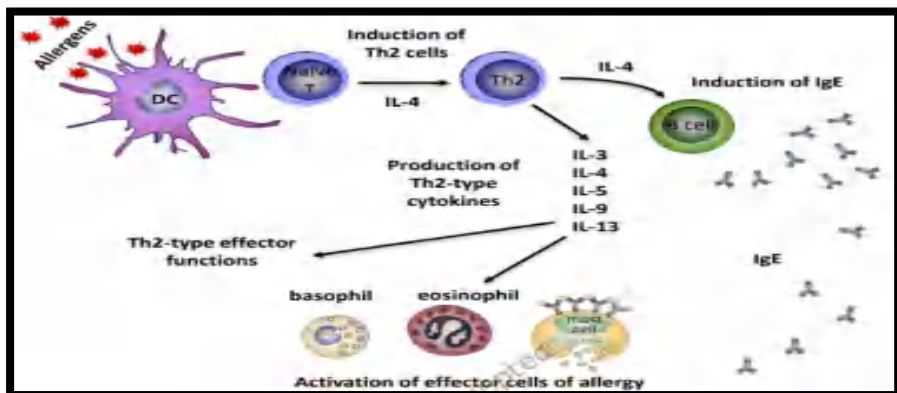
Gambar 2 Hubungan IL-5 dan Ig E dalam konteks reaksi imun alergi (Gevaert et al. 2022)

Jalur imunologi yang terlibat dalam reaksi alergi relevan untuk memahami mekanisme reaksi transfusi alergi. Proses ini dimulai dengan pengenalan alergen oleh sel dendritik (DC) yang mempresentasikan antigen kepada sel T naif, yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel T-helper tipe 2 (Th2) di bawah pengaruh interleukin-4 (IL-4) (Fujita et al. 2012).

Setelah diferensiasi, sel Th2 menghasilkan berbagai sitokin, termasuk IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13. IL-4 berperan penting dalam merangsang sel B untuk memproduksi IgE, sebuah antibodi yang spesifik terhadap alergen. IgE ini kemudian mengikat reseptor di permukaan sel mast dan basofil. Ketika alergen yang sama ditemui kembali, IgE yang sudah terikat ini memicu degranulasi sel mast dan basofil, yang melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, menyebabkan reaksi alergi (Fujita et al. 2012).

Interleukin-5 yang juga diproduksi oleh sel Th2, memainkan peran khusus dalam merekrut dan mengaktifkan eosinofil, leukosit yang berperan penting dalam respons inflamasi alergi. Eosinofil yang teraktivasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui pelepasan zat-zat sitotoksik, yang memperparah reaksi inflamasi. Dalam konteks reaksi transfusi, jika alergen yang ada dalam produk darah donor dikenali oleh IgE penerima, IL-5 akan memperkuat respons imun dengan mengaktifkan eosinofil. Kombinasi ini dapat menyebabkan reaksi alergi yang intens, termasuk urtikaria, angioedema, dan bahkan anafilaksis. Hubungan antara IgE, IL-5, dan eosinofil lain yang diaktifkan menunjukkan kompleksitas respons imun selama atau setelah transfusi darah, menekankan pentingnya penanganan reaksi transfusi yang tepat (Fujita et al. 2012).





Gambar 11 Mekanisme induksi sel Th2 oleh alergen (Fujita et al. 2012)

1.3 Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan kadar Immunoglobulin E (Ig E) dan Interleukin-5 (IL-5) berdasarkan derajat *allergic transfusion reaction* (ATR)?

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar Immunoglobulin E (Ig E) total dan Interleukin-5 (IL-5) berdasarkan derajat *allergic transfusion reaction* (ATR).

1.4.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui derajat *allergic transfusion reaction* (ATR) berdasarkan *National Healthcare Safety Network (NHSN) Hemovigilance Module* (HM).
- Mengetahui kadar imunoglobulin E (IgE) total pada pasien pre dan post transfusi yang mengalami *allergic transfusion reaction* (ATR) derajat mayor dan minor.
- Mengetahui kadar interleukin-5 (IL-5) pada pasien pre dan post transfusi yang mengalami *allergic transfusion reaction* (ATR) derajat mayor dan minor.
- Menganalisis perbedaan kadar imunoglobulin E (IgE) total antar derajat *allergic transfusion reaction* (ATR) mayor dan minor pada pasien pre dan post transfusi.
- Menganalisis perbedaan kadar interleukin-5 (IL-5) antar derajat *allergic transfusion reaction* (ATR) mayor dan minor pada pasien pre dan post transfusi.



Mengetahui perbedaan kadar imunoglobulin E (IgE) total dan kadar interleukin-5 (IL-5) pada *allergic transfusion reaction* (ATR) derajat mayor dan minor pada pasien pre dan post transfusi.

1.5 Hipotesis

- Terdapat peningkatan kadar imunoglobulin E (IgE) total terhadap *allergic transfusion reaction* (ATR) derajat mayor dan minor pasien pre dan post transfusi.
- Terdapat peningkatan kadar interleukin-5 (IL-5) terhadap *allergic transfusion reaction* (ATR) derajat mayor dan minor pasien pre dan post transfusi.
- Terdapat perbedaan korelasi antara kadar imunoglobulin E (IgE) total dan interleukin-5 (IL-5) terhadap *allergic transfusion reaction* (ATR) mayor dan minor pasien pre dan post transfusi.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat Teoritis

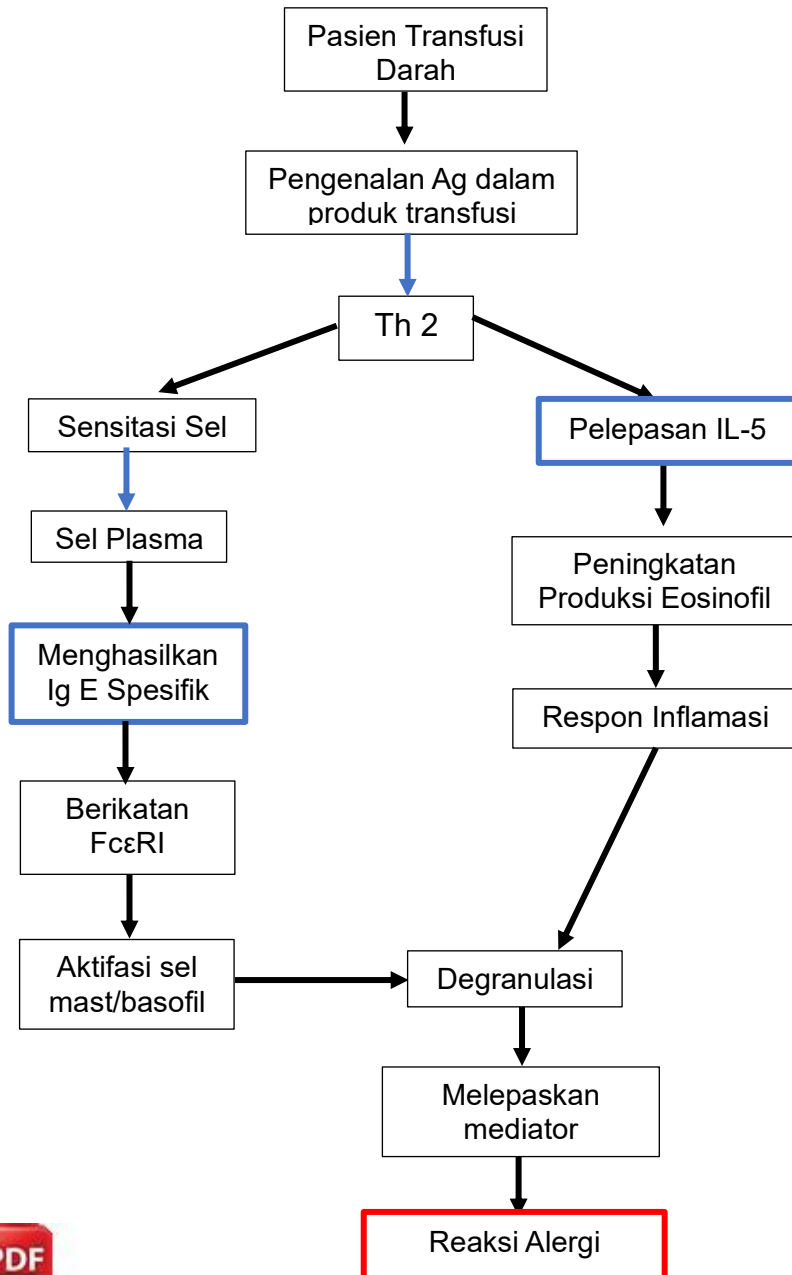
- Memberikan kontribusi pada pengembangan pengetahuan di bidang imunologi dan transfusi medis. Secara khusus, penelitian ini mengisi kekosongan literatur mengenai peran imunoglobulin E (IgE) dan interleukin-5 (IL-5) dalam ATR.
- Dapat menjadi landasan bagi penelitian-penelitian selanjutnya yang lebih mendalam mengenai peran biomolekul lain dalam ATR dan penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi untuk studi lain yang mengkaji hubungan antara komponen imunologis dan berbagai reaksi transfusi.

1.6.2 Manfaat Praktis

- Dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami ATR sebelum transfusi dilakukan sehingga meningkatkan keselamatan pasien
- Dapat digunakan untuk memperbarui atau mengembangkan protokol klinis baru yang lebih efektif dalam menangani pasien yang memerlukan transfusi darah.
- Dapat mendukung pembuat kebijakan dalam mengembangkan kebijakan kesehatan yang lebih fokus pada peningkatan keamanan transfusi darah di rumah sakit.



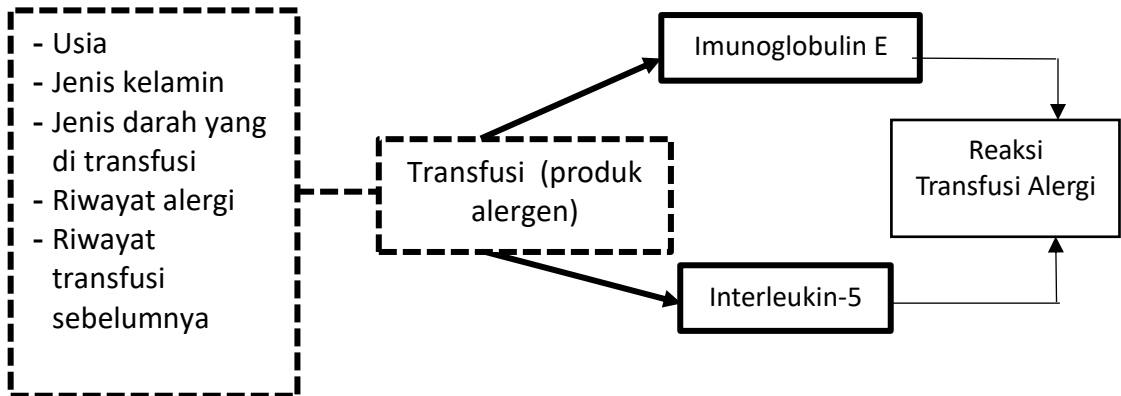
1.7 Kerangka Teori



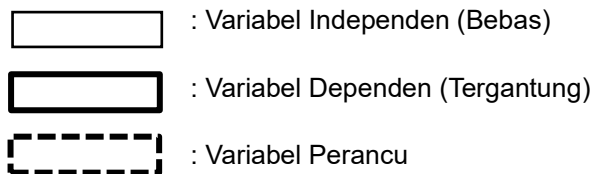
silkan

abkan/mengakibatkan

1.8 Desain Konseptual



Keterangan :



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

- a. Unit Pengelola Darah Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo untuk pengambilan sampel dan data penelitian.
- b. Unit Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FKUH) / Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC) Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin untuk penyimpanan sampel dan pemeriksaan kadar IgE dan IL-5 metode *Enzyme-linked immunosorbent Assay* (ELISA).

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai November 2024 sampai Mei 2025

2.3 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang menerima transfusi darah di ruang rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

2.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

2.4.1 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien yang menerima transfusi darah tidak mengalami reaksi dan pasien ATR di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar yang memenuhi kriteria inklusi.

2.4.2 Pengambilan Sampel

Sampel darah *whole blood* di ambil dari masing – masing pasien pada dua waktu, yakni :

- a. **Pre – transfusi** : Sebelum transfusi darah
- b. **Post – transfusi** : Setelah reaksi alergi (untuk kelompok kasus) dan pada saat tidak mengalami reaksi transfusi (untuk kelompok kontrol)



in Besar Sampel

eshow untuk prevalensi yang belum diketahui sebelumnya, untuk populasi kecil dan asumsi *margin of error* sebesar 5%, 1 95%, serta prevalensi sebesar 50% ($P = 0.5$).

- Menghitung sampel awal (n_0) :

$$n_0 = \frac{Z^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.5 \cdot (1 - 0.5)}{(0.05)^2}$$

$$n_0 = \frac{3.8416 \cdot 0.5 \cdot 0.5}{0.0025}$$

$$n_0 = \frac{0.9604}{0.0025} = 384.16$$

- Menghitung ukuran sampel yang disesuaikan untuk populasi kecil ($N=50$):

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0 - 1}{N}}$$

$$n = \frac{384.16}{1 + \frac{384.16 - 1}{50}}$$

$$n = \frac{384.16}{1 + \frac{383.16}{50}}$$

$$n = \frac{384.16}{1 + 7.6632} = \frac{384.16}{8.6632}$$

$$n = 44.34$$

Keterangan:

n_0 = Jumlah sampel awal

n = Jumlah sampel yang disesuaikan untuk sampel kecil ($N=50$)

z = Z-Score pada untuk interval kepercayaan 95% = 1.96

P = Maksimal estimasi

d = Tingkat kesalahan



perhitungan dengan rumus di atas, didapatkan jumlah minimal penelitian ini adalah 44 sampel untuk masing-masing kelompok, sel minimal adalah 88 sampel.

2.5 Kriteria Inklusi dan eksklusi

2.5.1 Kriteria Inklusi

- Pasien yang mengalami ATR ≤ 4 jam sesuai kriteria NHSN 2023 berusia >18 tahun
- Bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani formulir persetujuan

2.5.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien yang telah menerima terapi anti – alergi atau immunosupresif dalam 3 bulan terakhir.

2.6 Izin Penelitian dan *Ethical Clearance*

Setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien setelah pemberian informasi melalui *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FKUH), Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH) dan Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan nomor 1092/UN4.6.4.5.31/PP36/2024

2.7 Teknik Pengumpulan Data

2.7.1 Alokasi Subjek

Penelitian dilakukan pada pasien yang mengalami ATR selama atau ≤ 4 jam post transfusi.

2.7.2 Pengumpulan Data

Penelitian ini dilaksanakan dengan beberapa tahap sebagai berikut:

- Melakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap kepada pasien atau keluarganya mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila mereka setuju, mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
- Pengambilan sampel darah vena dari vena mediana cubiti sebanyak 3 mL sebelum dilakukan transfusi, menggunakan *vacuum tube* dengan penutup warna ungu. Plasma diperoleh setelah tabung yang berisi darah disentrifus selama 5 menit dengan kecepatan 3000rpm, untuk di periksakan IgE total dan IL-5 menggunakan metode ELISA. Sampel biologis disimpan pada suhu -20°C hingga jumlah sampel terpenuhi.
- Pasien yang mengalami ATR saat atau ≤ 4 jam setelah transfusi, dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 mL dalam tabung EDTA kemudian sampel disentrifus 3000rpm selama 5 menit, diambil plasma untuk diperiksakan IgE total dan IL-5 menggunakan metode *Enzyme Linked ant Assay* (ELISA) di unit penelitian FKUH / RSUH Makassar.



2.8 Prosedur Kerja Pemeriksaan

2.8.1 Pemeriksaan Kadar *Immunoglobulin E (IgE) Total (Elabscience)*

A. Tahapan Pra Analitik

Alat dan Bahan :

Alat :

- Mikrotiter Plate Reader : Mampu mengukur absorbansi pada 450 nm.
- Inkubator
- Pipet Mikroliter dan Ujung Pipet:
- Botol Reservoir
- Washer Mikrotiter Plate atau Botol Semprot
- Timer atau Stopwatch
- Alat Pelindung Diri (APD): Sarung tangan, masker, dan jas lab
- Kertas Penyerap

Bahan :

- Kit ELISA IgE :
 - Mikrotiter Plate Berlapis Antibodi Anti-IgE.
 - Standar IgE
 - Buffer Pengencer Sampel dan Standar.
 - Antibodi Deteksi Biotinilasi Anti-IgE.
 - Streptavidin-HRP Conjugate.
 - Buffer Pencuci (Wash Buffer) Konsentrat.
 - Substrat TMB (Tetramethylbenzidine).
 - Stop Solution
- Air Deionisasi atau Distilasi
- Parafilm atau Plate Sealer

Persiapan sampel :

- a. Jenis sampel: plasma, yang diperoleh dari prosedur flebotomi
- b. Sampel stabil selama 24 jam pada suhu 2-8°

B. Analitik

a. Prinsip Tes

Prosedur ini menggunakan metode Sandwich-ELISA, di mana mikrotiter plate yang telah dilapisi dengan antibodi spesifik untuk IgE manusia akan menangkap IgE yang terdapat dalam sampel. Setelah itu, ditambahkan antibodi deteksi yang terkonjugasi dengan biotin dan enzim HRP (Horseradish Peroxidase) yang akan menghasilkan perubahan warna sesuai dengan konsentrasi IgE dalam sampel. Intensitas warna diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang



Reagen:

Pencuci (Wash Buffer): Encerkan sesuai instruksi pada kit, 1 perbandingan tertentu antara konsentrat dan air deionisasi.

ar IgE:

- Rekonstitusi standar dengan buffer pengencer sesuai instruksi untuk mencapai konsentrasi awal yang ditentukan (misalnya, 200 ng/mL).
- Lakukan pengenceran seri untuk mendapatkan konsentrasi standar yang berbeda (200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, dan 3,13 ng/mL).
- Antibodi Deteksi Biotinilasi: Encerkan sesuai instruksi kit sebelum digunakan.
- Streptavidin-HRP Conjugate: Encerkan sesuai instruksi kit sebelum digunakan.
- Substrat TMB dan Larutan Penghenti: Biasanya sudah siap pakai, tetapi pastikan berada pada suhu ruangan sebelum digunakan.

2. Prosedur Uji:

- **Penyiapan Plate:**
 - Tambahkan 100 μ L standar dengan berbagai konsentrasi ke dalam sumur yang ditentukan.
 - Tambahkan 100 μ L sampel yang telah dipersiapkan ke sumur yang sesuai.
 - Tambahkan 100 μ L buffer pengencer ke sumur blanko sebagai kontrol negatif.
- **Inkubasi Pertama:** Tutup plate dengan plate sealer dan inkubasi pada 37°C selama 90 menit.
- **Pencucian Pertama:** Buang cairan dari setiap sumur dan cuci dengan 350 μ L buffer pencuci sebanyak 3 kali. Pastikan untuk mengeringkan sisa cairan setelah pencucian terakhir dengan menepuk-nepuk plate pada kertas penyerap.
- **Penambahan Antibodi Deteksi:** Tambahkan 100 μ L antibodi deteksi biotinilasi ke setiap sumur.
- **Inkubasi Kedua:** Tutup plate dan inkubasi pada 37°C selama 60 menit.
- **Pencucian Kedua:** Ulangi proses pencucian seperti pada langkah 3.
- **Penambahan Streptavidin-HRP:** Tambahkan 100 μ L streptavidin-HRP conjugate ke setiap sumur.
- **Inkubasi Ketiga:** Tutup plate dan inkubasi pada 37°C selama 30 menit.
- **Pencucian Ketiga:** Ulangi proses pencucian seperti pada langkah 3, tetapi sebanyak 5 kali untuk memastikan penghilangan reagen yang tidak terikat secara maksimal.
- **Penambahan Substrat:** Tambahkan 90 μ L substrat TMB ke setiap sumur.
- **Inkubasi Keempat:** Inkubasi plate pada 37°C selama 15-20 menit kondisi gelap hingga muncul perubahan warna biru.
- **Reaksi Penghenti:** Tambahkan 50 μ L larutan penghenti ke setiap sumur. Warna akan berubah dari biru menjadi kuning.
- **Pembacaan Hasil:** Baca absorbansi setiap sumur pada 450 nm menggunakan mikrotiter plate reader dalam waktu 10 menit setelah penambahan larutan penghenti.



C. Pasca Analitik

- Nilai Rujukan :
Rentang Normal: Kadar IgE normal dapat bervariasi tergantung usia dan kondisi individu, namun umumnya berada pada kisaran 3,13 hingga 200 ng/mL.
Catatan: Setiap laboratorium harus menetapkan rentang rujukan sendiri berdasarkan populasi dan metode yang digunakan.

2.8.2 Pemeriksaan Kadar *Interleukin-5* (Elabscience)

A. Tahapan Pra Analitik

Alat dan Bahan :

Alat :

- Mikrotiter Plate Reader : Mampu mengukur absorbansi pada 450 nm.
- Inkubator
- Pipet Mikroliter dan Ujung Pipet:
- Botol Reservoir
- Washer Mikrotiter Plate atau Botol Semprot
- Timer atau Stopwatch
- Alat Pelindung Diri (APD): Sarung tangan, masker, dan jas lab
- Kertas Penyerap

Bahan :

- Kit ELISA IL-5 :
 - Mikrotiter Plate Berlapis Antibodi Anti IL-5.
 - Standar IL-5
 - Buffer Pengencer Sampel dan Standar.
 - Antibodi Deteksi Biotinilasi Anti-IL-5.
 - Streptavidin-HRP Conjugate.
 - Buffer Pencuci (Wash Buffer) Konsentrat.
 - Substrat TMB (Tetramethylbenzidine).
 - Stop Solution
- Air Deionisasi atau Distilasi
- Parafilm atau Plate Sealer

Persiapan sampel :

- a. Jenis sampel: plasma, yang diperoleh dari prosedur flebotomi
- b. Sampel stabil selama 24 jam pada suhu 2-8°



menggunakan metode Sandwich-ELISA. Mikrotiter plate yang gan antibodi spesifik untuk IL-5 manusia menangkap IL-5 dari u, ditambahkan antibodi deteksi yang terkonjugasi dengan biotin P (Horseradish Peroxidase). Substrat TMB ditambahkan,

menyebabkan perubahan warna sesuai dengan konsentrasi IL-5 dalam sampel. Intensitas warna diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm.

b. Prosedur Kerja

1. Persiapan Reagen:

- Buffer Pencuci (Wash Buffer): Encerkan 30 mL konsentrat Buffer Pencuci dengan 720 mL air deionisasi untuk menyiapkan 750 mL Buffer Pencuci.
- Standar IL-5:
 - Rekonstitusi standar dengan buffer pengencer sesuai instruksi untuk mencapai konsentrasi awal yang ditentukan (misalnya, 1000 pg/mL).
 - Lakukan pengenceran seri untuk mendapatkan konsentrasi standar yang berbeda (1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63 pg/mL).
- Antibodi Deteksi Biotinilasi: Encerkan sesuai instruksi kit sebelum digunakan.
- Streptavidin-HRP Conjugate: Encerkan sesuai instruksi kit sebelum digunakan.
- Substrat TMB dan Larutan Penghenti: Biasanya siap pakai, tetapi pastikan berada pada suhu ruangan sebelum digunakan.

2. Prosedur Uji:

- Persiapan Plate:
 - Tambahkan 100 μ L standar dengan berbagai konsentrasi ke dalam sumur yang ditentukan.
 - Tambahkan 100 μ L sampel yang telah dipersiapkan ke sumur yang sesuai.
 - Tambahkan 100 μ L buffer pengencer ke sumur blanko sebagai kontrol negatif.
- Inkubasi Pertama: Tutup plate dengan plate sealer dan inkubasi pada 37°C selama 90 menit.
- Pencucian Pertama: Buang cairan dari setiap sumur dan cuci dengan 350 μ L buffer pencuci sebanyak 3 kali. Pastikan untuk mengeringkan sisa cairan setelah pencucian terakhir dengan menepuk-nepuk plate pada kertas penyerap.
- Penambahan Antibodi Deteksi: Tambahkan 100 μ L antibodi deteksi biotinilasi ke setiap sumur.



- | Kedua: Tutup plate dan inkubasi pada 37°C selama 60 menit.
- | an Kedua: Ulangi proses pencucian seperti pada langkah 3.
- | anhan Streptavidin-HRP: Tambahkan 100 μ L streptavidin-HRP ke setiap sumur.
- | Ketiga: Tutup plate dan inkubasi pada 37°C selama 30 menit.

- Pencucian Ketiga: Ulangi proses pencucian seperti pada langkah 3, tetapi sebanyak 5 kali untuk memastikan penghilangan reagen yang tidak terikat secara maksimal.
- Penambahan Substrat: Tambahkan 90 μL substrat TMB ke setiap sumur.
- Inkubasi Keempat: Inkubasi plate pada 37°C selama 15-20 menit dalam kondisi gelap hingga muncul perubahan warna biru.
- Penghentian Reaksi: Tambahkan 50 μL larutan penghenti ke setiap sumur. Warna akan berubah dari biru menjadi kuning.
- Pembacaan Hasil: Baca absorbansi setiap sumur pada 450 nm menggunakan mikrotiter plate reader dalam waktu 10 menit setelah penambahan larutan penghenti.

C. Pasca Analitik

- Nilai Rujukan :

Rentang Normal: Kadar IL-5 normal dapat bervariasi tergantung usia dan kondisi individu, namun umumnya berada pada kisaran 15,63 hingga 1000 pg/mL.

Catatan: Setiap laboratorium harus menetapkan rentang rujukan sendiri berdasarkan populasi dan metode yang digunakan.

2.9 Parameter Pengamatan

Definisi operasional dan kriteria objektif pada penelitian ini adalah :

- a. *Allergic Transfusion Reaction* (ATR) adalah reaksi yang terjadi ≤ 4 jam setelah pemberian produk darah (transfusi) yang terkait dengan respon imun tubuh terhadap alergen tertentu sesuai dengan kriteria diagnosis NHSM 2023.

Kriteria objektif :

- ATR Minor : Pasien ATR dengan salah satu tanda dan gejala berupa edema konjungtiva, edema bibir/lidah/uvula, eritema/edema area periorbital, angioedema lokal, ruam makulopapular, pruritus, urtikaria
- ATR Mayor : Pasien ATR dengan >2 tanda dan gejala berupa edema konjungtiva, edema bibir/lidah/uvula, eritema/edema area periorbital, kemerahan, hipotensi, angioedema lokal, ruam makulopapular, gangguan pernapasan/bronkospasme, urtikaria
- ATR Mayor : Pasien ATR dengan reaksi yang melibatkan sistem pernapasan dan/atau kardiovaskular dan muncul seperti reaksi anafilaksis.

Iluminasi E Total (IgE Total)

total diukur dalam satuan ng/mL, untuk mengetahui respons terhadap antigen tertentu yang mungkin terlibat dalam reaksi transfusi menggunakan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay



(ELISA). Hasil diinterpretasikan berdasarkan nilai referensi laboratorium: 3,13 hingga 200 ng/mL

c. Interleukin-5 (IL-5)

Kadar IL-5 diukur dalam satuan pg/mL menggunakan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hasil diinterpretasikan sebagai: 15,63 hingga 1000 pg/mL.

d. Subjek kontrol adalah pasien yang menerima transfusi dan tidak mengalami reaksi.

2.10 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25. Analisis Perhitungan statistik untuk variable data numerik. Perhitungan sebaran frekuensi untuk variable data kategorik. Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dengan nilai kemaknaan $p < 0.05$. Uji *Paired T test* digunakan untuk data terdistribusi normal, yakni membandingkan dua rata-rata dari kelompok data yang saling berhubungan (Pre dan Post transfusi). Sedang Uji *Wilcoxon Signed-Rank Test* digunakan untuk data tidak terdistribusi normal pada kelompok data Pre dan Post transfusi. Uji Delta (Δ) di gunakan untuk selisih perbandingan nilai sebelum dan sesudah transfusi. Pemilihan metode uji statistik ini didasarkan pada hasil distribusi masing-masing kelompok data. Batas kemaknaan statistik ditetapkan pada nilai $p < 0,05$. Uji *Kruskal-Wallis test* digunakan untuk membandingkan kelompok ATR mayor, ATR minor dan Tanpa Reaksi, apakah ada perbedaan signifikan, apabila signifikan dilanjutkan dengan *Multiple Comparisons* menggunakan uji LSD (*least significant difference*) dengan nilai kemaknaan $p < 0.05$. Uji *Spearman's Correlation* di gunakan untuk menilai korelasi kadar IgE dan IL-5 pada kelompok ATR mayor, ATR minor dan Tanpa Reaksi. Hasil uji hipotesis sebagai berikut : (i) tidak bermakna jika nilai $p > 0,05$; (ii) bermakna jika $p < 0,05$.



2.11 Alur Penelitian

