

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Transfusi darah merupakan salah satu tindakan medis yang dilakukan untuk menyelamatkan nyawa pasien dari keadaan kedaruratan, kegawatan, keganasan maupun penyakit lainnya yang biasa ditandai dengan anemia, trombositopenia dan/atau leukopenia (Gelaw, Woldu and Melku, 2020; (Samad R, Arif M and Kusriy, 2014). Pemberian transfusi pada umumnya merupakan tindakan yang aman, namun memberikan risiko terjadinya reaksi yang tidak diharapkan, salah satunya adalah *Allergic transfusion reaction (ATR)* (Payung, Arif M and Muhidin R, 2016). Reaksi transfusi ini tercatat memiliki prevalensi yang lebih tinggi dari beberapa reaksi transfusi lainnya (Gelaw et al., 2020; Sepvianti et al., 2023).

Prevelensi reaksi transfusi yang paling sering terjadi yaitu reaksi alergi (33,6%), *Febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR)* (25,7%) dan *Transfusion related acute lung injury (TRALI)* (5,9%) (Negi et al., 2015). Penelitian lain juga menunjukkan dari 5,2% pasien reaksi transfusi, ditemukan ATR sebesar 65% dan reaksi FNHTR 30% (Gelaw et al., 2020). Organisasi Pusat Palang Merah Indonesia (PMI) melaporkan setiap delapan detik terdapat satu orang yang membutuhkan transfusi darah (Kemenkes, 2022). Data Unit Transfusi Darah Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2023, tercatat kasus reaksi transfusi sebanyak 122 kasus yang terdiri dari 71,3% ATR dan 28,7% FNHTR.

Penyakit alergi telah dikaitkan erat dengan respons imun T helper 2 (Th2), yang ditandai dengan kadar interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 yang tinggi. Sitokin ini mengatur perekrutan dan aktivasi berbagai sel efektor, seperti eosinofil dan sel mast. Sel-sel ini bersama dengan sitokin Th2 merupakan pemeran kunci dalam perkembangan gangguan inflamasi alergi. Interferon- γ (IFN- γ) merupakan sitokin efektor Th1 utama, telah terbukti penting untuk resolusi imunopatologi alergi. Interferon- γ memberikan efek penghambatan langsung pada sitokin eosinofil (Teixeira et al., 2005).



Penelitian kadar IL-4 dan IFN- γ pada kasus ATR masih jarang dilakukan, namun telah banyak diteliti hubungannya pada kasus alergi lain seperti asma, rinitis alergi dan urticaria dermatitis kontak. Penelitian Lighvani et al dan Afkarian et al menunjukkan bahwa IFN- γ mengaktifkan protein *T-box expressed in T cells* (T-bet), faktor transkripsi spesifik Th1 dan menekan IL-4 dan IL-5 dalam sel Th2 (Afkarian et al., 2002; Lighvani AA et al., 2001). Beberapa penelitian melaporkan bahwa kadar IL-4 serum berkurang pada pasien urtikaria spontan (Degirmenci et al., 2017; Dos Santos et al., 2008). Penelitian Zheng et al dan Gao et al menunjukkan bahwa kadar IL-4 serum meningkat pada pasien urticaria spontan (Zheng et al., 2017; Gao et al., 2020).

Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) merupakan indikator peradangan yang sudah dikenal luas. Hubungan reaksi alergi dan peradangan yang diteliti oleh Yenigun et al dan Guo et al pada pasien rinitis alergi menggunakan parameter ELR, menunjukan adanya peningkatan ELR secara signifikan pada pasien dengan rinitis alergi, sehingga disimpulkan adanya hubungan antara reaksi alergi dan peradangan (Yenigun et al., 2016; Guo et al., 2023). Penelitian Yalim et al mendapatkan ELR berkorelasi signifikan pada pasien rinitis disertai asma (Yalim et al., 2024).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian tentang kadar IL-4, IFN- γ pada kasus ATR serta menilai ELR sebagai rancangan pengawasan risiko reaksi transfusi alergi. Melalui temuan penelitian ini diharapkan akan memberikan wawasan dan data profil kadar IL4, IFN- γ dan ELR pada ATR sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

“Bagaimana hubungan IL-4, IFN- γ dan ELR pada pasien dengan *Allergic Transfusion Reaction (ATR)*?”



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan IL-4, IFN- γ dan ELR dengan derajat *Allergic Transfusion Reaction (ATR)*

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui kadar IL-4, IFN- γ pretransfusi pada pasien yang mengalami ATR.
- Mengetahui kadar IL-4, IFN- γ post transfusi pada pasien yang mengalami ATR.
- Mengetahui nilai ELR pretransfusi pada pasien yang mengalami ATR.
- Mengetahui derajat ATR.
- Menganalisis hubungan kadar IL-4, IFN- γ dan ELR dengan ATR.

1.4 Hipotesis Penelitian

- Kadar IL-4 meningkat pada pasien yang mengalami ATR, dan lebih tinggi pada post transfusi dibandingkan pretransfusi.
- Kadar IFN- γ menurun pada pasien yang mengalami ATR, dan lebih tinggi pada pretransfusi dibandingkan post transfusi.
- Nilai ELR lebih tinggi pada pasien yang mengalami ATR, dan lebih tinggi pada pretransfusi dibandingkan post transfusi. Semakin tinggi kadar IL-4, semakin tinggi derajat ATR
- Semakin tinggi kadar IL-4 semakin tinggi derajat ATR
- Semakin tinggi kadar IFN- γ , semakin rendah derajat ATR

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu



Menjadi nilai parameter yang sesuai untuk memantau risiko dan penanda ATR.

Membantu menambah wawasan dan pengetahuan mengenai kadar IL-4, IFN- γ dan nilai ELR serta hubungannya pada pasien ATR.

Dapat dijadikan acuan untuk penelitian dan pengembangan selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam mendeteksi risiko terjadinya ATR pada pasien yang mendapatkan transfusi.

1.5.3 Manfaat Bagi Pengembangan Penelitian

Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Allergic Transfusion Reaction (ATR)

2.1.1 Definisi

Reaksi transfusi didefinisikan sebagai *adverse effects* atau efek yang tidak diinginkan berhubungan dengan transfusi darah lengkap atau salah satu komponennya. Sekitar 0,5-3% dari seluruh transfusi menyebabkan reaksi transfusi. Reaksi transfusi dapat bervariasi dari ringan sampai mengancam jiwa. Reaksi dapat terjadi pada saat sampai setelah (*acute transfusion reaction*) atau bahkan beberapa hari sampai minggu pasca transfusi (*delayed transfusion reaction*) (Ajmani., 2020). Jenis-jenis *acute transfusion reaction* adalah ATR, FNHTR, *Acute hemolytic transfusion reaction* (AHTR), *Transfusion-related acute lung injury* (TRALI), *Transfusion-associated circulatory overload* (TACO), sedangkan yang masuk dalam *delayed transfusion reaction* yaitu: Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR), Delayed serologic transfusion reaction (DSTR), Transfusion associated graft versus host disease (TA-GVHD), Post-transfusion purpura (PTP) (Rifai N., 2022).

Allergic Transfusion Reaction merupakan salah satu *acute transfusion reaction* yang dapat terjadi pada saat sampai 4 jam pasca transfusi (Rifai N., 2022). *Allergic Transfusion Reaction* mengacu pada reaksi alergi yang disebabkan oleh transfusi darah. *Allergic Transfusion Reaction* adalah spektrum reaksi hipersensitivitas yang merupakan reaksi merugikan paling umum terhadap trombosit dan plasma, terjadi pada hingga 2% transfusi (Obeagu et al., 2021; Savage et al., 2013a). *Allergic Transfusion Reaction* merupakan reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi melalui mekanisme imunologi, memungkinkan suatu alergen merangsang produksi antibodi dan aktivasi limfosit pada individu yang memiliki kecenderungan tersebut. Antibodi yang paling sering terlibat adalah immunoglobulin E (IgE) yang diproduksi oleh sel plasma. Setelah alergen berikatan dengan molekul IgE yang ada permukaan sel mast dan basofil, mediator yang telah terbentuknya dan yang baru disintesis diaktifkan dan dilepaskan. Rangkaian yang menghasilkan manifestasi klinis alergi. Kecepatan reaksi bervariasi pada komponen darah tertentu. *Allergic Transfusion Reaction*



berkorelasi dengan protein plasma yang terkandung dalam komponen darah. Gejala ATR secara klinis sebagian besar ringan dan biasanya hanya disertai gejala kulit seperti ruam urtikaria dan gatal-gatal. Temuan yang lebih serius seperti bronkospasme, angioedema, gangguan pernapasan, hipotensi, dan syok dapat terjadi (Mertes et al., 2011; Madden and Raval, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Reaksi akut terjadi selama atau dalam beberapa jam setelah transfusi darah. Reaksi transfusi alergi menyumbang hampir setengah (46,8%) dari reaksi transfusi merugikan yang dilaporkan ke *called the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module (NHSN HM)* antara tahun 2010 dan 2012. Sebagian besar reaksi akut ringan dan lebih sering terjadi dengan transfusi trombosit (421,7/100.000) dibandingkan dengan produk darah lainnya (Rifai N., 2022). Menurut *World Health Organization (WHO)*, kebutuhan darah minimum di Indonesia adalah sekitar 5,1 juta kantong darah per tahun (2% dari jumlah penduduk Indonesia), sedangkan produksi darah dan komponennya saat ini adalah 4,1 juta kantong dari 3,4 juta donasi, 90% darah yang tersedia berasal dari sumbangan sukarela. Data Kementerian Dalam Negeri jumlah penduduk Indonesia sebanyak 273.879.750 jiwa pada 30 Desember 2021. Reaksi transfusi yang paling sering terjadi yaitu reaksi alergi (33,6%), *Febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR)* (25,7%) dan *Transfusion related acute lung injury (TRALI)* (5,9%) (Negi et al., 2015).

2.1.3 Etiopatogenesis

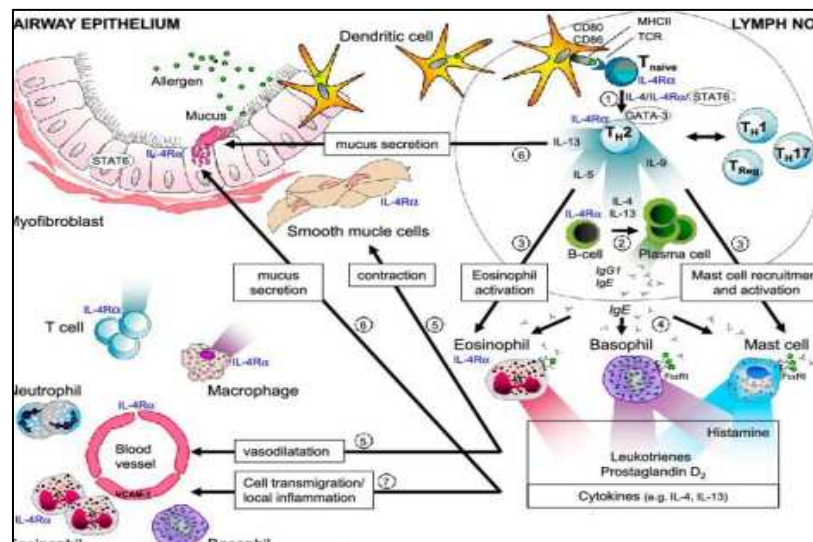
Alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang dimediasi melalui mekanisme imunologi yang memungkinkan suatu alergen merangsang produksi antibodi dan aktivasi limfosit pada individu yang memiliki kecenderungan tersebut. Antibodi yang paling sering terlibat dalam respons hipersensitivitas yang dimediasi secara imunologis adalah imunoglobulin (Ig) E (alergi yang dimediasi IgE), yang diproduksi oleh sel plasma. dan lebih jarang lagi IgG atau IgM. Setelah alergen berikatan dengan IgE yang terikat pada permukaan sel mast dan basofil, mediator yang telah : sebelumnya dan yang baru disintesis diaktifkan dan dilepaskan.



Mekanisme ini memulai rangkaian yang menghasilkan manifestasi klinis alergi (Mertes et al., 2011).

Mediator utama alergi yang diperantarai IgE yang terutama bertanggung jawab atas tanda dan gejala mukokutan, kardiovaskular, pernapasan, dan gastrointestinal adalah sebagai berikut (Mertes et al., 2011):

- Histamin dan triptase (mediator yang telah terbentuk sebelumnya)
- Leukotrien dan prostaglandin (mediator yang baru terbentuk)
- Faktor pengaktif trombosit dan sitokin (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, tumor necrosis factor [TNF] α)



Gambar 1. Mekanisme alergi hipersensitifitas tipe 1 (Bradding et al., 1994)

Mediator ini dan mediator lainnya dapat dilepaskan melalui mekanisme non-IgE dan menyerupai alergi. Patofisiologi ATR masih kurang dipahami, kurang diselidiki, dan rumit karena sifatnya yang beragam. Tiga sumber mekanisme telah dijelaskan, yaitu terkait penerima, terkait donor, dan terkait darah (Mertes et al., 2011).

2.1.3.1 Mekanisme Terkait Penerima/Resipien.



Modi penerima dapat bereaksi dengan alergen yang terkandung dalam komponen darah. Beberapa contoh telah dijelaskan, yaitu: antieritrositodi, anti-IgA pada pasien dengan defisiensi IgA, antihaptoglobin pada

pasien dengan defisiensi haptoglobin, anti-faktor VIII, anti-C3, anti-C4, antialbumin, anti fibrinogen, anti-etilen oksida, antihexamethylene diisocyanate, antibodi terhadap komponen perangkat transfusi atau pengambilan sampel, antibodi terhadap protein plasma dari alotipe berbeda, dan antibodi terhadap molekul bebas atau terikat protein plasma misalnya, antibodi antipenisilin pada pasien yang menerima komponen darah yang mengandung β -laktam (Mertes et al., 2011).

2.1.3.2 Mekanisme Terkait Donor.

Komponen darah yang ditransfusikan kemungkinan memiliki antibodi atau limfosit dari donor yang tersensitisasi dan memicu reaksi pada penerima jika terkena alergen. Salah satu contohnya yaitu transfusi pasif antibodi IgE spesifik donor ke resipien yang memiliki antigen spesifik terhadap IgE tersebut, transfusi antibodi IgE spesifik bulu hewan dari donor ke resipien, atau transfusi komponen darah yang mengandung antibodi antipenisilin ke resipien yang kemudian diobati dengan penisilin (Mertes et al., 2011).

2.1.3.3 Mekanisme Terkait komponen darah.

Komponen darah mungkin mengandung mediator yang terakumulasi selama penyimpanan yang dapat memicu reaksi yang menyerupai alergi (hipersensitivitas non alergi). Salah satu contohnya adalah histamin (jumlah yang ada sebanding dengan lamanya waktu penyimpanan komponen darah), bradikinin, serotonin, fraksi komplemen (C3a, C3b), sitokin, kemokin, dan mediator lainnya (misalnya, faktor trombosit 4, β -tromboglobulin, RANTES, Macrophage Inflammatory Protein-1 (MIP-1), dan interferon (IFN γ) (Mertes et al., 2011).

2.1.4 Diagnosis



Diagnosis alergi dibuat ketika tanda-tanda klinis yang sugestif muncul selama atau ransfusi. Nomenklatur alergi yang direvisi dari *European Academy of an Clinical Immunology and the World Allergy Organization* membatasi ; hipersensitivitas alergi terhadap reaksi sekunder akibat proses

imunologi. Diagnosis hipersensitivitas non-alergi dicadangkan untuk kasus-kasus di mana mekanisme imunologis tidak terbukti. Diagnosis sampai saat ini masih merujuk pada reaksi alergi atau reaksi serupa/tipe alergi, untuk setiap reaksi yang menyerupai alergi klinis (Mertes et al., 2011).

Reaksi alergi terhadap produk darah tidak hanya terdiri dari reaksi hipersensitivitas umum (urtikaria/angioedema, bronkospasme, anafilaksis), tetapi juga alloimunitisasi, reaksi transfusi nonhemolitik demam, cedera paru akut terkait transfusi, penyakit *Graft-Vs-Host*, dan purpura pascatransfusi (Mertes et al., 2011). Menurut National Healthcare Safety Network (NHSN) Diagnosa ATR dapat ditegakkan jika ditemukan gejala ATR dalam waktu kejadian ≤ 4 jam pasca transfusi, gejala yang dapat ditemukan yaitu: Edema konjungtiva, edema bibir, lidah atau uvula, eritema/edema area periorbital, hipotensi; angioedema terlokalisir, ruam makulopapular, urtikaria, pruritus, distres pernapasan dyspneu/bronkospasme. Anafilaktik merupakan alergi yang lebih parah yang mungkin melibatkan syok sirkulasi dan/atau obstruksi jalan napas (Rifai N., 2022).

Tabel 2.1 Gejala klinis *Allergic Transfusion Reaction* menurut National Healthcare Safety Network 2023 (CDC, 2023)

Probable/minor Ditemukan satu dari gejala berikut terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah penghentian transfusi	Edema konjungtiva	Ruam makulopapular
	Edema bibir / lidah / uvula	Pruritus
	Eritema / edema area periorbital	Urtikaria
	Angioedema lokal	
Definitive/mayor (Reaksi anafilaktoid) ≥ 2 gejala selama/ dalam waktu 4 jam setelah penghentian transfusi	Edema konjungtiva	Angioedema lokal
	Edema bibir / lidah / uvula	Ruam makulopapular
	Eritema / edema area periorbital	Pruritus
	Kemerahan	Urtikaria
	Hipotensi	Gangguan pernapasan / bronkospasme
Severe/Life Threatening/Death (Reaksi anafilaksis) Selama atau segera setelah penghentian transfusi	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 ini dapat terjadi selama atau segera setelah penghentian transfusi. Jika pasien meninggal karena penyebab selain transfusi, tingkat keparahan reaksi harus dinilai sesuai dengan keadaan klinis yang terkait dengan reaksi tersebut.	



2.1.5 Tatalaksana

2.1.5.1 Pencegahan

Premedikasi dengan acetaminophen dan/atau antihistamin tidak mengurangi kejadian reaksi alergi transfusi dan tidak boleh digunakan untuk mencegah reaksi alergi pada pasien yang tidak mengalami reaksi alergi transfusi ulang (Rifai N., 2022). Penerima/resipien yang mengalami reaksi alergi transfusi tidak akan mengalami reaksi berulang, transfusi berikutnya malah dapat menurunkan kepekaan penerima dan mencegah reaksi alergi di masa depan. Untuk pasien dengan reaksi alergi berulang dan/atau anafilaksis, indikasi dan kebutuhan transfusi harus dievaluasi. Jika transfusi diperlukan, premedikasi dapat ditawarkan. Mayoritas klinisi lebih memilih antihistamin H1 untuk premedikasi, namun, penghambat reseptor histamin H2 nonsedasi juga dapat dipertimbangkan. Antihistamin 1 (H1) atau antihistamin H2 memiliki bukti berkualitas tinggi untuk pengobatan anafilaksis (Rifai N., 2022)

2.1.5.2 Pengobatan

Pasien yang mengalami gejala alergi selama transfusi maka transfusi harus segera dihentikan dan pasien harus dirawat secara suportif berdasarkan gejala. Antagonis reseptor H1, seperti diphenhydr amine, dapat meredakan gejala. Transfusi dapat dimulai kembali tergantung pada tingkat keparahan reaksi dan penerima harus diyakinkan bahwa reaksi alergi tambahan tidak mungkin terjadi pada transfusi berikutnya. Praktek umum termasuk transfusi pada tingkat yang lebih lambat; namun, baik volume maupun kecepatan transfusi tampaknya tidak mempengaruhi kejadian reaksi alergi. Transfusi harus segera dihentikan dan epinefrin harus diberikan bila penerima memiliki tanda-tanda anafilaksis. Epinefrin harus diberikan secara intramuskuler bila memungkinkan. Pemberian epinefri subkutan menghasilkan onset efek yang lebih lambat karena vasokonstriksi, sedangkan pemberian intravena harus dihindari kecuali tidak ada rute lain yang memungkinkan untuk membatasi samping inotropik dan kronotropik. Glukokortikoid telah digunakan untuk a alergi yang berkepanjangan pada pasien dengan anafilaksis berat



tetapi kekurangan data acak dan belum dipelajari dalam pengaturan transfusi (Rifai N., 2022).

2.2 Interleukin-4

2.2.1 Definisi

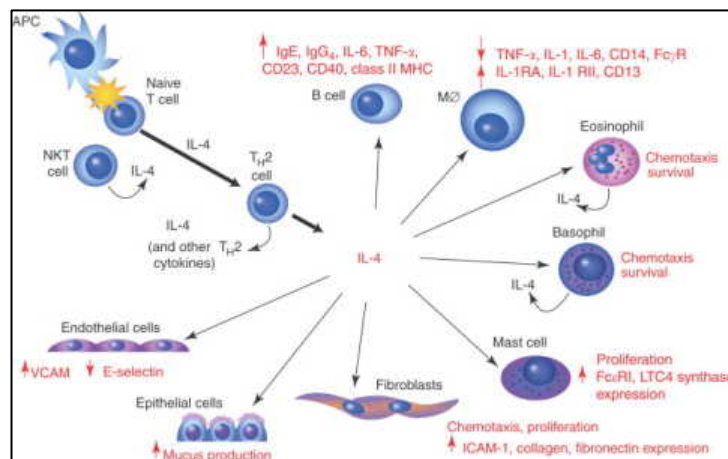
Interleukin-4 adalah prototipe sitokin imunoregulasi yang bertanggung jawab dalam memulai respons alergi. Interleukin-4 merupakan glikoprotein rantai tunggal kecil (15-19 kDa) yang merupakan anggota dari empat keluarga sitokin bundel α -helix, diproduksi terutama oleh limfosit Th2 teraktivasi, sel mast, dan basofil (Madden and Raval, 2020). Sitokin merupakan molekul yang bertanggung jawab untuk mengendalikan komunikasi intraseluler dan mengarahkan reaksi imunologi. Keseimbangan sitokin mengatur sistem imun dalam kondisi normal dan terganggu (Nurfaizah et al., 2021).

2.2.2 Peran biologi IL-4 dan hubungannya terhadap ATR

Interleukin-4 adalah salah satu sitokin paling kuat dan pleiotropik dalam tubuh. Interleukin-4 mempengaruhi hampir semua tipe sel. Interleukin-4 sangat penting untuk diferensiasi dan pertumbuhan subset Th2 (Nurfaizah et al., 2021). Sel-sel Th1 menghasilkan interferon gamma (IFN- γ) dan IL-2 yang merupakan mediator penting respons imun seluler, sedangkan Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10 yang merupakan mediator penting untuk respons imun humoral yang membantu limfosit B menghasilkan antibodi (Minhajet et al., 2017). Diferensiasi sel T-helper naif menjadi sel Th2 dirangsang oleh IL-4, yang dapat diproduksi oleh sel mast, sel jaringan lain, dan sel T itu sendiri. Dengan demikian, IL-4 mendorong pembentukan respons humoral yang diperlukan untuk memerangi patogen yang hidup dan bereproduksi secara ekstraseluler. Pada sel B, IL-4 merangsang pertumbuhan dan diferensiasi serta menginduksi peningkatan regulasi *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dan Fc ϵ RII (CD23). Interleukin-4 juga mendorong peralihan isotipe pada sel murine B menjadi Immunoglobulin (Ig) G1 dan di menghambat peralihan ke IgG2a, IgG2b, dan IgG3. Interleukin-4 an faktor pertumbuhan sel mast dan berperan penting dalam regulasi lergi karena melibatkan degranulasi sel mast yang diperantarai IgE.



Interleukin-4 juga penting untuk pertahanan terhadap cacing karena produksi IgE yang didorong oleh IL-4 memungkinkan eosinofil yang mengandung FcεRIIB melakukan *antibody-dependent cell mediated cyto-toxicity* (ADCC) yang efisien dalam makrofag, Interleukin-4 menghambat sekresi kemokin dan sitokin pro-inflamasi seperti TNF dan IL-1β, mengganggu kemampuan sel-sel ini untuk menghasilkan oksigen reaktif dan zat antara nitrogen, dan menghambat ekspresi molekul adhesi seluler yang diinduksi IFNγ seperti sebagai *induced intercellular adhesion molecule* (ICAM) dan E-selektin. IL-4 juga dapat menginduksi *dendritic cell* (DC) dan makrofag untuk meningkatkan regulasi sintesis IL-12 mereka, sehingga menghasilkan mekanisme umpan balik negatif untuk mengatur respons Th2 (Mak and Saunders, 2006).

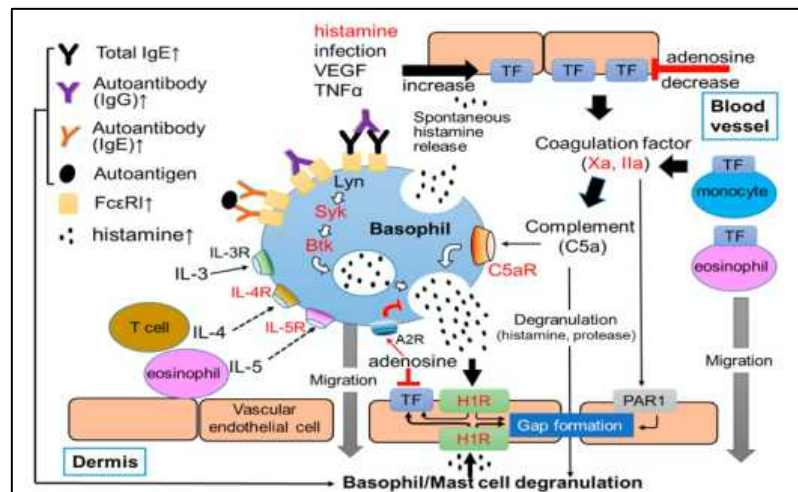


Gambar 2. Peran biologis IL-4 (Curtis, 2006)

Penelitian yang berkaitan dengan peran IL-4 terhadap ATR masih sangat kurang, namun telah banyak yang melakukan studi dan mendapatkan hubungan signifikan IL-4 terhadap reaksi alergi umum. Chang et al dalam penelitiannya menemukan peningkatan kandungan sitokin pada darah simpan termasuk IL-4 pada *Packed Red Cell* (PRC) dan *apheresis platelets* yang di duga berkorelasi dengan kejadian ATR. Reduksi leukosit yang dilakukan sebelum penyimpanan memiliki efek mengurangi kadar sitokin dalam produk darah (Chang et al, 2018). Menurut Addas carvalho M dalam penelitiannya terjadinya ATR dikaitkan dengan isi darah, kondisi dan karakteristik individu setiap pasien. Ditemukan gen polimorfisme terkait dengan peningkatan sitokin inflamasi atau gen ekspresi, IL-4-590C/T dan RANTES pada ATR (Addas carvalho M, 2013). Penelitian melaporkan bahwa kadar IL-4 serum berkurang pada pasien



urtikaria spontan (Degirmenci et al., 2017; Dos Santos et al., 2008). Namun, penelitian lain dengan kasus urticaria menunjukkan bahwa kadar IL-4 serum meningkat (Zheng et al., 2017) sejalan dengan penelitian Gao et al yang menemukan kadar IL-4 plasma pada pasien urticaria spontan meningkat dan berkorelasi positif dengan kadar IgE total (C. Gao et al., 2020).



Gambar 3. Degranulasi basofil/sel mast oleh IL-4 (Merve, 2021)

2.3 Interferon-Gamma (IFN- γ)

2.3.1 Definisi

Interferon-gamma adalah sitokin efektor Th1 utama, dan memiliki peran penting dalam diferensiasi Th1. Sitokin IFN- γ termasuk dalam keluarga interferon, yang sangat erat hubungannya dengan kemampuan untuk melindungi sel dari infeksi virus. Berdasarkan beberapa kriteria, molekul IFN telah dibagi menjadi dua kelas yang berbeda. Kelas pertama diberi nama IFN tipe I dan mencakup molekul IFN- α dan IFN- β , yang merupakan interferon klasik yang diinduksi sebagai respons terhadap infeksi virus. Kelas kedua yaitu IFN- γ (juga disebut tipe II), yang tidak terkait dengan IFN tipe I baik pada tingkat genetik maupun protein. Meskipun IFN- γ memiliki aktivitas antivirus spesifik yang lebih rendah, tetapi menyajikan lebih banyak sifat imunomodulatori daripada interferon tipe I (Teixeira et al., 2005).



2.3.2 Peran biologi IFN- γ dan hubungannya terhadap ATR

Sel Th1 dan Th2 adalah subset sel T helper CD4+, dan keseimbangan di antara keduanya memainkan peran penting dalam gangguan alergi dan autoimun melalui mediasi sekresi sitokin terkait Th1 (IFN- γ , IL-2), TNF- β , dan sitokin terkait Th2 (Dong et al., 2020). Interferon- γ memiliki kemampuan untuk bekerja pada sejumlah besar tipe sel yang terlibat dalam diferensiasi Th, menginduksi produksi IL-12 oleh sel penyaji antigen (APC), seperti sel dendritik dan makrofag, APC ini menyediakan kontak pertama sel T CD4 + naif dengan antigen, oleh karena itu produksi IL-12 ini sangat penting pada jalur diferensiasi menuju fenotipe Th1. Selain perannya pada APC, IFN- γ memberikan efek pada sel T CD4 + itu sendiri. Sitokin ini mampu meningkatkan perkembangan sel efektor Th1 dengan meningkatkan respons sel T CD4 + naif terhadap IL-12. Interferon-gamma bertanggung jawab untuk menginduksi/mempertahankan ekspresi rantai β reseptor IL-12 melalui aktivasi T-bet, yang menunjukkan peran penting IFN- γ pada efek Th1 yang dimediasi oleh IL-12 (Teixeira et al., 2005).

Peradangan alergi telah dikaitkan erat dengan limfosit Th CD4+. Limfosit ini menghasilkan kadar IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 yang tinggi, yang mengatur perekrutan dan aktivasi sel efektor yang terkait dengan respons alergi, seperti eosinofil dan sel mast. Sitokin IL-4 awalnya diidentifikasi sebagai faktor pertumbuhan sel B, dan selanjutnya terbukti meningkatkan peralihan isotipe IgE dalam sel B. Interleukin-4 diperlukan untuk diferensiasi Th2 dan sel mast yang optimal, sedangkan IL-5 merupakan faktor selektif untuk aktivasi dan perkembangan eosinofil. IL-4 dan IL-5 juga meningkatkan adhesi eosinofil ke sel endotel vaskular, dan mendorong infiltrasinya ke lokasi inflamasi dengan mengatur penanda permukaan pada eosinofil (seperti VLA-4) dan endotelium (seperti VCAM-1). Sitokin ini dapat diproduksi tidak hanya oleh sel T CD4 +, tetapi juga oleh sel mast dan eosinofil sendiri (Teixeira et al., 2005).

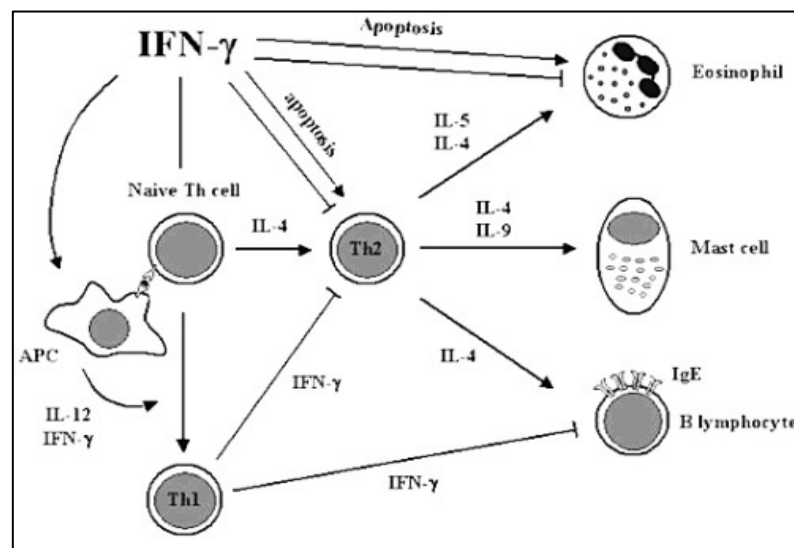
Peradangan alergi berkorelasi dengan kadar IgE serum yang tinggi, migrasi eosinofil ke lokasi peradangan, dan aktivasi kompartemen seluler tertentu.

dengan pengenalan alergen, antibodi IgE mengikat reseptor Fc (FcR) dapat pada permukaan sel mast dan basofil, dan memicu pelepasan inflamasi (seperti histamin, prostaglandin, dan leukotrien), serta faktor ik (seperti eotaxin/CCL11, MCP-1/CCL2, dan RANTES/CCL5) dan



sitokin yang bertanggung jawab atas beberapa reaksi alergi. Di mukosa, mediator reaksi hipersensitivitas ini dengan cepat menginduksi perubahan vaskular, edema, produksi lendir, dan konstriksi otot polos. Eosinofil juga terlibat dalam patogenesis penyakit alergi karena kemampuannya masuk ke jaringan target, melepaskan beberapa mediator inflamasi dan sitokin yang berkontribusi terhadap kerusakan epitel dinding saluran napas. Kemokin atau kemoatraktan, juga relevan dalam alergi tidak hanya karena perannya dalam mengatur perekrutan leukosit (terutama basofil, eosinofil, dan sel mast), tetapi juga karena dapat mengatur aktivasi seluler dan pelepasan mediator inflamasi, sintesis IgE, dan perekrutan sel Th2 ke lokasi peradangan alergi (Teixeira et al., 2005).

Efek supresif IFN- γ pada penyakit alergi telah terbukti dimediasi oleh berbagai mekanisme, seperti (1) regulasi penyajian alergen ke limfosit T, (2) diferensiasi sel T naif menuju fenotipe Th1 dan/atau penghambatan perekrutan/diferensiasi sel Th2, (3) penekanan pelepasan sitokin Th2 dari sel T yang diaktifkan, (4) penghambatan perekrutan sel efektor ke tempat peradangan, (5) induksi apoptosis pada sel T dan eosinofil, (6) penghambatan pergantian isotipe IgE pada sel B, dan (7) induksi produksi oksida nitrat (NO). Sebenarnya, IFN- γ dikenal sebagai sitokin pleiotropik yang menginduksi dan memodulasi serangkaian respons imun. Secara lengkap dapat dilihat pada gambar 4 (Teixeira et al., 2005).



Gambar 4. Mekanisme IFN- γ (Teixeira et al., 2005)



n penting lain dari IFN- γ dalam reaksi alergi adalah kemampuannya untuk nbat peralihan kelas imunoglobulin ke IgE, yang merupakan mediator

penting dari patologi alergi yang diinduksi oleh sitokin Th2. Selain menghambat peralihan kelas IgE, IFN- γ menginduksi produksi IgG sebagai gantinya. Immunoglobulin-G dapat menetralkan alergen, dan melalui interaksi dengan reseptor Fc γ (Fc γ R), dapat meningkatkan aktivasi sel aksesori dan memungkinkan endositosis kompleks alergen-IgG yang dimediasi Fc γ R, sehingga meningkatkan penangkapan dan penyajian alergen oleh APC, seperti makrofag alveolar. Hal ini menghasilkan aktivasi subset Th tertentu, khususnya sel dari garis keturunan Th1, karena beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa aktivitas APC makrofag dikaitkan dengan priming sel Th1 (Teixeira et al., 2005).

Keterlibatan IFN- γ dalam peristiwa apoptosis juga telah dilaporkan. Respons inflamasi yang disebabkan oleh paparan alergen menyebabkan metaplasia sel mukus melalui diferensiasi sel epitel yang ada dan yang berkembang biak menjadi sel penyimpan mukus. IFN- γ berperan dalam menginduksi apoptosis sel-sel ini melalui induksi kaspase dan Bax, dua protein proapoptotik, sehingga memulihkan proporsi asli jenis sel dalam epitel saluran napas (Shi et al. 2002, Tesfaigzi et al. 2002). Dengan demikian, IFN- γ telah terbukti menginduksi apoptosis pada sel T dan eosinofil melalui mekanisme yang dimediasi kaspase dan CD95/Fas, masing-masing (Luttman et al. 2000, Refaeli et al. 2002). Selain itu, telah ditunjukkan adanya korelasi antara peningkatan produksi IFN- γ dan peningkatan apoptosis eosinofil dan sel T CD4 + pada infiltrat saluran napas alergi (Kodama et al. 2003). Dengan demikian, induksi apoptosis sel T CD4 + dan eosinofil yang dimediasi IFN- γ dapat menjadi penjelasan alternatif untuk efek supresif IFN- γ secara langsung pada perekrutan lokal sel-sel ini dalam situasi alergi (Teixeira et al., 2005).

Interferon- γ memberikan efek penghambatan langsung pada sitokin Th2, mengurangi kadar produksi IL-4 dan IL-5. Jalur pensinyalan IFN- γ mengaktifkan protein T-bet, faktor transkripsi spesifik Th1 dan menekan Th2. Faktanya, ekspresi ektopik T-bet mampu menekan IL-4 dan IL-5 dalam sel Th2. Dalam model dermatitis atopik, sel Th2 yang ditransfeksi secara retrovirus dengan vektor yang mengekspresikan T-bet memberikan produksi sitokin mirip Th1 dan kapasitas migrasi ke sel-sel tersebut. Secara konsisten, tikus yang kekurangan T-bet mengalami gangguan produksi IFN- γ dan juga mengembangkan AHR spontan ip dengan pasien alergi. Selain itu, ekspresi T-bet dalam sel T CD4 + g di paru-paru pasien asma, yang menunjukkan sekresi IFN- γ yang jauh dah oleh sel mononuklear darah tepi jika dibandingkan dengan individu nat. Di sisi lain, faktor transkripsi GATA-3 yang diinduksi Th2 secara



husus mengendalikan ekspresi sitokin Th2, yang penting untuk menginduksi peradangan alergi in vivo. Faktanya, peningkatan kadar ekspresi mRNA GATA-3 telah dilaporkan di saluran napas penderita asma jika dibandingkan dengan subjek kontrol dan berkorelasi dengan peningkatan ekspresi IL-5. Ekspresi mutan dominan-negatif GATA-3 menyebabkan penurunan kadar semua sitokin Th2 dan melemahkan produksi mukus, sintesis IgE, dan eosinofilia saluran napas pada tikus transgenic (Teixeira et al., 2005).

2.4 Eosinophil to lymphocyte ratio

2.4.1 Definisi

Eosinofil dan limfosit merupakan dua jenis leukosit yang penting dalam sistem kekebalan tubuh manusia. Eosinofil biasanya berjumlah <7% dari leukosit yang bersirkulasi sedangkan limfosit berkisar 20 sampai 40% dari jumlah leukosit total. Eosinofil pada kasus alergi biasanya ditemukan dalam keadaan meningkat (eosinophilia). Eosinofilia didefinisikan sebagai jumlah eosinofil darah tepi sebesar $>0,45 \times 10^9/L$ ($450/\mu L$). Peningkatan jumlah eosinofil jaringan (selain darah) yang terlihat pada pemeriksaan histopatologi merupakan kriteria diagnostik untuk eosinofilia jaringan. Beberapa penyebab telah diketahui, yang paling umum adalah reaksi alergi dan parasitosis. Diagnosis eosinofilia didasarkan pada jumlah *Complete blood count* (CBC). Namun, prosedur diagnostik yang diarahkan untuk menentukan penyebab utamanya bergantung pada kondisi yang dicurigai. Hitungan eosinofil absolut umumnya tidak diperlukan jika CBC menunjukkan tanda eosinofilia. Lokasi faktor penyebab dapat digunakan untuk mengklasifikasikan eosinofilia menjadi dua tipe umum: ekstrinsik (yang faktornya terletak di luar garis keturunan sel eosinofil) atau eosinofilia intrinsik (yang menunjukkan etiologi dalam garis keturunan sel eosinofil). Pengobatan spesifik ditentukan oleh kondisi penyebab, meskipun pada eosinofilia idiopatik, penyakit ini dapat dikendalikan dengan kortikosteroid (Yenigun et al., 2016).

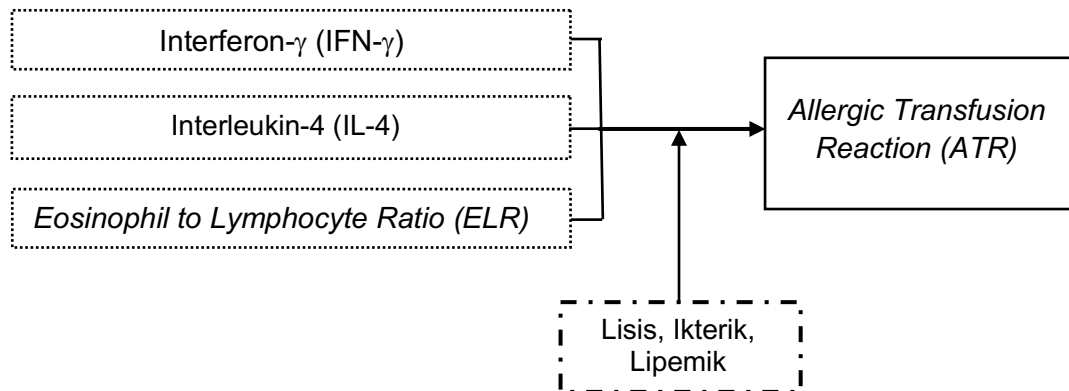


2.4.2 Hubungan *Eosinophil to lymphocyte ratio* terhadap alergi

Eosinophil to lymphocyte ratio telah banyak diteliti terkait hubungannya dengan suatu reaksi alergi dan inflamasi. Menurut Yenigun et al, ELR lebih terkait dengan sensitisasi atopik dibandingkan dengan gejala rinitis ($p < 0,001$). Penelitian ini menunjukkan bahwa ELR meningkat secara signifikan pada pasien dengan rinitis alergi, menunjukkan adanya hubungan dengan reaksi alergi dan peradangan (Yenigun et al., 2016). *Eosinophil to lymphocyte ratio* telah dilaporkan membantu dalam membedakan pasien asma bronkial dengan dan tanpa hipersensitivitas obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) (Branicka, Rogala and Glück., 2020). Sejalan dengan penelitian Kant and Terzioğlu pada penelitiannya mendapatkan dengan rinitis alergi persisten memiliki tingkat eosinofil absolut *Eosinophil to Neutrophil ratio* (ENR), dan ELR yang jauh lebih tinggi, dan tingkat NLR yang secara signifikan lebih rendah ($P < 0,05$) (Kant and Terzioğlu, 2021).



2.6 Kerangka Konsep



Keterangan:

 : Variabel Tergantung

 : Variabel Bebas

 : Variabel perancu





Optimized using
trial version
www.balesio.com