

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Reaksi transfusi masih menjadi tantangan, terutama pada pasien dengan kebutuhan transfusi rutin. Meskipun sebagian besar bersifat ringan, beberapa dapat menjadi berat dan bahkan fatal, seperti *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI) dan anafilaksis (Rifai et al., 2023; Suddock & Crookston, 2023). Reaksi transfusi dibagi menjadi dua kategori, yaitu reaksi transfusi akut yang terjadi dalam beberapa jam setelah transfusi, dan reaksi transfusi tertunda yang muncul lebih dari 24 jam kemudian (Rifai et al., 2023). Menurut laporan *National Healthcare Safety Network (NHSN) Hemovigilance Module* (HM) dari *Centers for Disease Control (CDC)*, *Allergic Transfusion Reaction* (ATR) merupakan jenis yang paling sering dilaporkan secara global dan nasional, mencakup sekitar 3-4% dari semua transfusi (Harvey et al., 2015; Savage, 2016). *Allergic Transfusion Reaction* umumnya bergejala minor, berupa urtikaria atau pruritus, namun dapat berkembang menjadi bergejala mayor hingga reaksi anafilaksis yang mengancam jiwa (Denise M, 2019). *Allergic Transfusion Reaction* paling sering terjadi pada produk *thrombocyte concentrate* (TC) dan plasma dibanding *packed red cell* (PRC) (Hendrickson et al., 2016; Wahidiyat et al., 2019). Sedangkan data dari Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo tahun 2023 menunjukkan ATR berkontribusi 70,4% dari seluruh reaksi transfusi akut. Etiologi dan patogenesis ATR belum sepenuhnya dipahami, namun diduga melibatkan faktor predisposisi atopik resipien dan/atau komponen plasma donor (Rifai et al., 2023; Savage et al., 2013), dan reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi oleh IgE tidak dapat menjelaskan semua ATR dengan berbagai kondisi (Denise M, 2019). Diagnosis ATR ditegakkan berdasarkan kriteria dari NHSN HM CDC (CDC et al., 2023) dan perlu dibedakan dari reaksi lain seperti TRALI atau TACO ketika gejala pernapasan menonjol, dan AHTR atau TTI ketika hipotensi dan/atau syok terjadi (Denise M, 2019). Penanganan ATR disesuaikan dengan tingkat keparahannya, mulai dari penghentian transfusi dan pemberian antihistamin hingga epinefrin pada kasus berat. Strategi pencegahan meliputi pendekatan spesifik pada resipien dan produk darah donor, seperti penggunaan trombosit dengan *platelet additive solution* (PAS) atau produk darah yang dicuci untuk kasus berulang (Rifai et al., 2023).

Complete Blood Count (CBC) merupakan pemeriksaan laboratorium yang diminta oleh dokter saat menerima pasien baru dan menjadi pertimbangan sebelum berbagai penelitian terakhir menemukan bahwa parameter dari CBC dapat memprediksi risiko kanker, penyakit kardioserebrovaskular, diabetes melitus tipe 2 dan sindrom metabolik (Seo & Lee, 2022). Penelitian terakhir tentang *Differential Leukocyte Count* (DLC) telah banyak berkaitan dengan mekanisme penyakit alergi dan ATR dengan cara reaksi alergi klasik yang melibatkan fase awal, fase akhir, dan fase tertunda, dengan keterlibatan berbagai sitokin dan sel imun seperti Th2,



mast cell, basofil, dan eosinofil (Rodriguez-Coira et al., 2021). Neutrofil berperan dalam fase awal dan fase akhir reaksi alergi (Francis et al., 2017; Polak et al., 2019; Yasui et al., 2020), jumlah eosinofil pada pasien pra dan pasca ATR berbeda (Li et al., 2023; Röntynen et al., 2023), basofil berperan dalam reaksi alergi makanan dan Basophil Activation Test (BAT) meningkat pada ATR (Nuñez-Borque et al., 2022; Usami et al., 2023), limfosit dari resipien dan dari donor berperan dalam ATR (Suddock & Crookston, 2023; Woodfolk, 2007), dan monosit berperan dalam reaksi alergi dengan berbagai mekanisme (Gillis et al., 2016). Namun profil aktivasi semua jenis leukosit tidak berbeda sebelum atau setelah transfusi darah pada pasien dengan riwayat ATR sebelumnya, dan aktivasi semua jenis leukosit menurun setelah transfusi darah (Fontaine et al., 2017).

Berbagai penelitian terakhir tentang *C-Reactive Protein* (CRP) pada ATR menemukan jika peningkatan kadar CRP pada pasien dengan ATR merupakan respon inflamasi akut akibat aktivasi sistem imun oleh alergen atau antigen dari darah yang ditransfusikan. *C-Reactive Protein* memicu pelepasan mediator inflamasi seperti histamin dan sitokin, yang selanjutnya merangsang hati memproduksi CRP (Fischer et al., 2018; Torres et al., 2012). Meskipun pada pasien yang menerima transfusi secara umum terjadi peningkatan CRP yang tidak signifikan (Enright et al., 1990), kadar CRP yang tinggi sebelum transfusi pada pasien yang menjalani operasi jantung dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian, terutama jika disertai dengan transfusi intraoperatif (Nam et al., 2020). Selain itu, CRP meningkat secara signifikan pada pasien yang mengalami ATR (Yuqiao, 2014). Kadar CRP pra-transfusi $\geq 17,6$ mg/L bahkan diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk prediksi ATR (Li et al., 2023).

Didapatkan *research gap* pada DLC secara kualitatif dibandingkan dengan secara kuantitatif yang termanifestasi dalam pemeriksaan CBC pada pasien pra dan pasca ATR. Pemeriksaan CRP yang secara teori kurang diandalkan dalam melihat proses reaksi hipersensitifitas tipe I, malah secara praktis berhubungan dengan ATR. Kondisi ATR berulang juga dapat menyebabkan sensitisasi sistem kekebalan tubuh penerima menjadi semakin reaktif terhadap komponen darah yang ditransfusikan, mengakibatkan reaksi yang lebih parah dari waktu ke waktu, berpotensi mempersulit transfusi darah di masa mendatang, dan membatasi pilihan pengobatan (Wahidiyat et al., 2019). ATR berulang dapat juga menyebabkan ketidaknyamanan dan kecemasan yang signifikan pada pasien, mempengaruhi kualitas hidup pasien dan mutu pelayanan transfusi darah secara keseluruhan. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai perbedaan dari DLC dan CRP pada pasien pra dan



1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah ada perbedaan dari *Differential Leukocyte Count* (DLC) dan *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien pra dan pasca *Allergic Transfusion Reaction* (ATR). Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan DLC dan CRP pada pasien pra dan pasca transfusi darah, baik yang mengalami dan tidak mengalami ATR.

1.3 Tujuan dan Manfaat

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan dan perbedaan DLC dan CRP pada pasien pra dan pasca ATR, baik yang mengalami dan tidak mengalami ATR, khususnya:

- 1) Mengetahui perbandingan dan perbedaan DLC dan CRP pra dan pasca transfusi darah pada pasien yang mengalami ATR Mayor.
- 2) Mengetahui perbandingan dan perbedaan DLC dan CRP pra dan pasca transfusi darah pada pasien yang mengalami ATR Minor.
- 3) Mengetahui perbandingan dan perbedaan DLC dan CRP pra dan pasca transfusi darah pada pasien yang tidak mengalami ATR.

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah tentang DLC dan CRP pada pasien pra dan pasca transfusi darah, baik yang mengalami maupun tidak mengalami ATR, dapat menjadi data dasar dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya, membantu dokter klinisi dalam mendeteksi pasien yang berisiko tinggi mengalami ATR sebelum mendapatkan transfusi darah agar lebih efektif dan efisien dalam menentukan keputusan transfusi darah yang fokus kepada *patient safety* dan di rumah sakit, dan mengkonfirmasi pasien yang mengalami ATR yang didiagnosis secara klinis.

1.4 *Allergic Transfusion Reaction* (ATR)

Allergic Transfusion Reaction (ATR) adalah jenis dari reaksi transfusi akut 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



cernaan. Reaksi anafilaktoid adalah reaksi yang cukup parah oral dan tenggorokan, gejala gastrointestinal yang lebih parah, apasan. Reaksi anafilaksis adalah reaksi yang parah dan g disertai hipotensi dan syok yang parah (Denise M, 2019). ATR atikan 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).

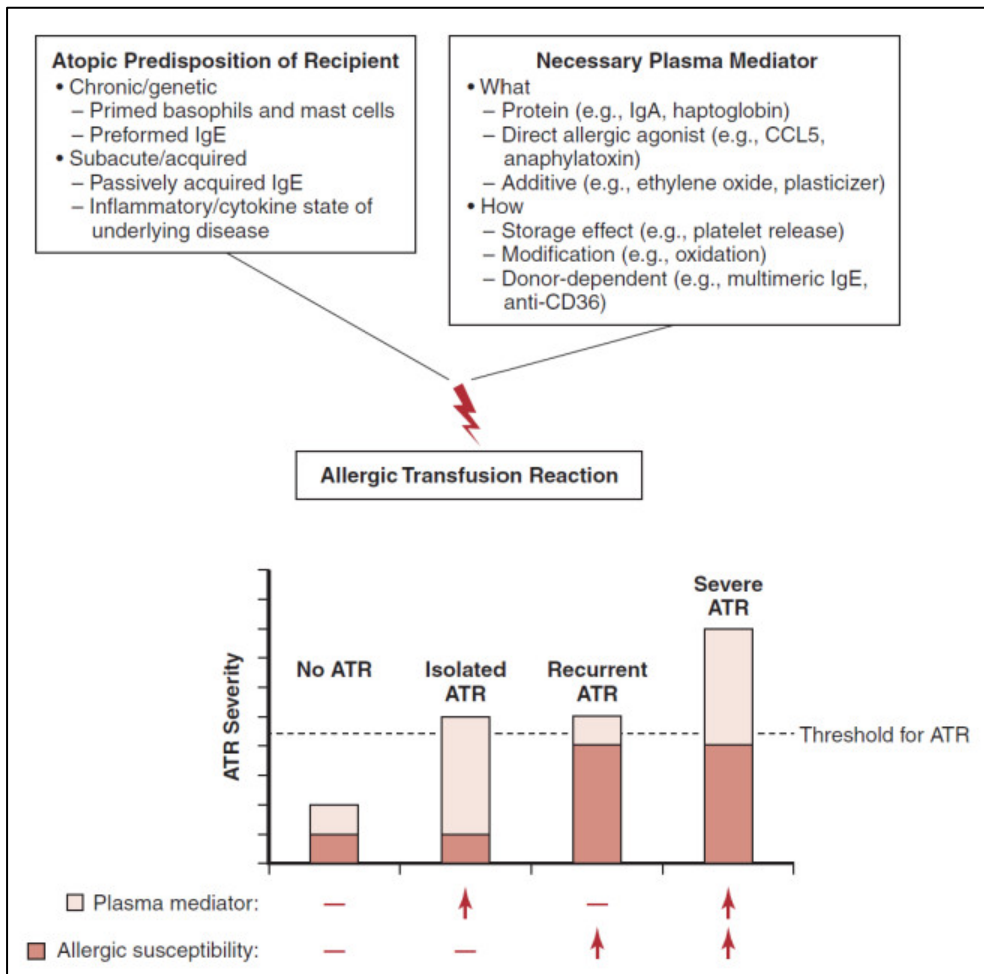
Allergic Transfusion Reaction terjadi pada 1-4% dari seluruh transfusi (Hedde et al., 2002). Bentuk parah dari ATR (anafilaksis) terjadi $\leq 10\%$ dari semua ATR (Ronald E & Gerald A, 2003). *Allergic Transfusion Reaction* paling sering terjadi pada transfusi trombosit dan plasma, dengan insiden sekitar 2% dari trombosit yang ditransfusikan, menjadikannya reaksi kedua setelah FNHTR pada transfusi eritrosit (Savage et al., 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 et al., 2013). Produk *thrombocyte concentrate* (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 et al., 2023). Namun plasma donor saja tidak sepenuhnya menjelaskan ATR, karena penerima *thrombocyte apheresis* (TA) dari donor yang sama jarang mengalami ATR dengan tingkat yang serupa (Savage et al., 2011). Faktor dari resipien juga berkontribusi terhadap terjadinya ATR. Resipien dengan IgE yang lebih tinggi dan kecenderungan atopik memiliki risiko ATR yang lebih tinggi (Savage et al., 2014, 2015).

Patogenesis ATR dianggap sebagai reaksi hipersensitivitas tipe I, namun reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi oleh IgE tidak dapat menjelaskan semua ATR, 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). *Allergic Transfusion Reaction* 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 (F. 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 ATR berat. Polimorfisme protein plasma mungkin menjelaskan beberapa ATR yang terjadi secara sporadis pada pasien yang menerima transfusi berulang (Savage et al., 2013). Mekanisme non-IgE yang melibatkan IgG, aktivasi langsung komplemen (C') dan faktor dari

diusulkan. Model patogenesis ATR yang dihipotesiskan terjadi penerima terhadap reaksi alergi secara umum (atopi) dan mediator plasma yang tercantum. Tingkat keparahan ATR dan kerentanan penerima terhadap reaksi alergi pada saat mediator plasma yang diinfus dengan produk yang ditunjukkan (Savage et al., 2013).





Gambar 1. Model untuk patogenesis ATR (Savage et al., 2013)

Manifestasi klinis paling umum dari ATR adalah pruritus dan urtikaria, meskipun beberapa sistem organ dapat terlibat (Rifai et al., 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). Tanda dan gejala klinis ATR secara sistem organ dapat meliputi mukokutan, gastrointestinal, pernapasan, dan kardiovaskular (Denise M, 2019). Penting untuk mempertimbangkan risiko, terutama jika reaksi lebih terkait dengan terapi lain yang digunakan (Denise M, 2019; Rifai et al., 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 et al., 2023).

1) ATR Minor/Probable (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
- c) Eritema / edema area periorbital
- d) Angioedema lokal
- e) Ruam makulopapular
- f) Pruritus
- g) Urtikaria

2) ATR Mayor/Definitive (Reaksi anafilaktoid): ≥ 2 gejala berikut terjadi selama/dalam waktu 4 jam setelah penghentian transfusi, yaitu:

- a) Edema konjungtiva
- b) Edema bibir / lidah / uvula
- c) Eritema / edema area periorbital
- d) Angioedema lokal



opapular

- 3) ATR Severe/Life Threatening/Death (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 harus digunakan jika 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:

- 1) *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI) dan *Transfusion Associated Circulatory Overload* (TACO) ketika gejala pernapasan menonjol.
- 2) *Acute Hemolytic Transfusion Reaction* (AHTR) dan *Transfusion-Transmitted Infection* (TTI) ketika hipotensi dan/atau syok terjadi (Denise M, 2019).

Dalam pencegahan ATR, ada dua aspek yang diperhatikan, yaitu faktor spesifik pasien dan faktor spesifik produk-donor (Rifai et al., 2023).

1) Faktor Spesifik Pasien

Premedikasi dengan asetaminofen dan/atau antihistamin tidak mengurangi kejadian ATR dan tidak boleh digunakan untuk mencegah ATR pada pasien yang tidak mengalami reaksi berulang. Mayoritas resipien yang mengalami ATR tidak akan mengalami reaksi berulang, sebaliknya pada transfusi berikutnya dapat membuat resipien tidak peka dan mencegah ATR di masa mendatang. Untuk pasien dengan ATR dan/atau anafilaksis, indikasi dan kebutuhan transfusi harus dievaluasi. Jika transfusi diperlukan, premedikasi dapat ditawarkan. Mayoritas dokter lebih memilih antihistamin H1 untuk premedikasi; namun penghambat reseptor histamin H2 yang tidak menenangkan juga dapat dipertimbangkan. Namun antihistamin H1 maupun H2 tidak memiliki bukti berkualitas tinggi untuk pengobatan anafilaksis (Rifai et al., 2023).

2) Faktor Spesifik Produk-Donor

- a) Trombosit: Mengurangi jumlah plasma donor dalam produk trombosit mengurangi kejadian ATR. Hal ini dapat dilakukan melalui pengurangan pencucian, yang keduanya akan mengurangi fungsi unit dengan demikian harus disediakan hanya untuk penerima persisten meskipun telah dilakukan premedikasi. Trombosit an dalam *platelet additive solutions* (PAS), yang menggantikan dari kandungan plasma unit. PAS menurunkan kejadian reaksi alergi. Meskipun beberapa laporan menunjukkan data yang



bertentangan, meta analisis menunjukkan tidak ada perbedaan dalam ATR dengan trombosit gabungan versus trombosit aferesis. Demikian pula, trombosit aferesis yang cocok dengan ABO dan tidak cocok dengan ABO memiliki tingkat ATR yang setara (Rifai et al., 2023).

- b) Plasma: Produk plasma merupakan produk kedua yang paling mungkin menyebabkan ATR. Produk plasma yang diolah dengan deterjen pelarut dapat mengurangi risiko ATR (Rifai et al., 2023).
- c) PRC: ATR jarang terjadi pada transfusi PRC. Namun jika penerima memiliki ATR berat terhadap PRC, pencucian dapat dipertimbangkan karena juga menurunkan laju ATR dari PRC (Rifai et al., 2023).
- d) Defisiensi-IgA: Produk darah yang defisiensi IgA mungkin diperlukan bagi pasien dengan defisiensi IgA yang terbukti memiliki antibodi anti-IgA dan riwayat ATR atau anafilaksis. Namun ada data yang bertentangan yang menunjukkan bahwa IgA terlibat dalam ATR. Selain itu, produk darah dari donor dengan defisiensi IgA tidak meningkatkan laju ATR, meskipun beberapa donor ini memiliki anti-IgA dalam plasma mereka (Rifai et al., 2023).
- e) Faktor Spesifik Donor: Sebagian kecil ATR disebabkan oleh produk dari donor tertentu. Hal ini disebabkan oleh antibodi donor, tetapi penyelidikan tambahan diperlukan sebelum tes skrining dapat dilaksanakan untuk mengidentifikasi donor mana yang mungkin menyebabkan ATR pada sebagian besar penerima (Rifai et al., 2023).

Dalam penatalaksanaan ATR, jika pasien mengalami gejala alergi selama transfusi, transfusi harus segera dihentikan dan pasien harus diobati secara suportif berdasarkan gejala. Antagonis reseptor H1, seperti difenhidramin, dapat meredakan gejala. Transfusi dapat dimulai kembali tergantung pada tingkat keparahan reaksi dan penerima harus diyakinkan bahwa reaksi transfusi alergi tambahan tidak mungkin terjadi pada transfusi berikutnya. Praktik umum termasuk transfusi dengan kecepatan yang lebih lambat; namun, volume dan kecepatan transfusi tampaknya tidak mempengaruhi kejadian ATR. Jika penerima memiliki tanda-tanda anafilaksis, transfusi harus segera dihentikan dan epinefrin harus diberikan. Jika memungkinkan, epinefrin harus diberikan secara intramuskular; pemberian subkutan menghasilkan onset efek yang lebih lambat karena vasokonstriksi. Epinefrin intravena harus dihindari kecuali tidak ada rute lain yang memungkinkan untuk membatasi efek samping inotropik dan kronotropik. Glukokortikoid telah digunakan untuk gejala alergi

untuk pasien dengan anafilaksis berat tetapi tidak memiliki dipelajari dalam protokol transfusi (Rifai et al., 2023).



1.5 Differential Leukocyte Count (DLC)

Leukosit juga dikenal sebagai sel darah putih, atau white blood cells (WBC), dinamakan demikian karena relatif tidak berwarna dibandingkan dengan sel darah merah. Jumlah berbagai jenis leukosit bervariasi, tergantung pada apakah mereka dilihat dengan mikroskop cahaya setelah diwarnai dengan pewarnaan Romanowsky yang ada 5 atau 6 jenis, atau dapat diidentifikasi menurut antigen permukaannya menggunakan *flow cytometry* yang terbagi 10 jenis berbeda (Keohane et al., 2020).

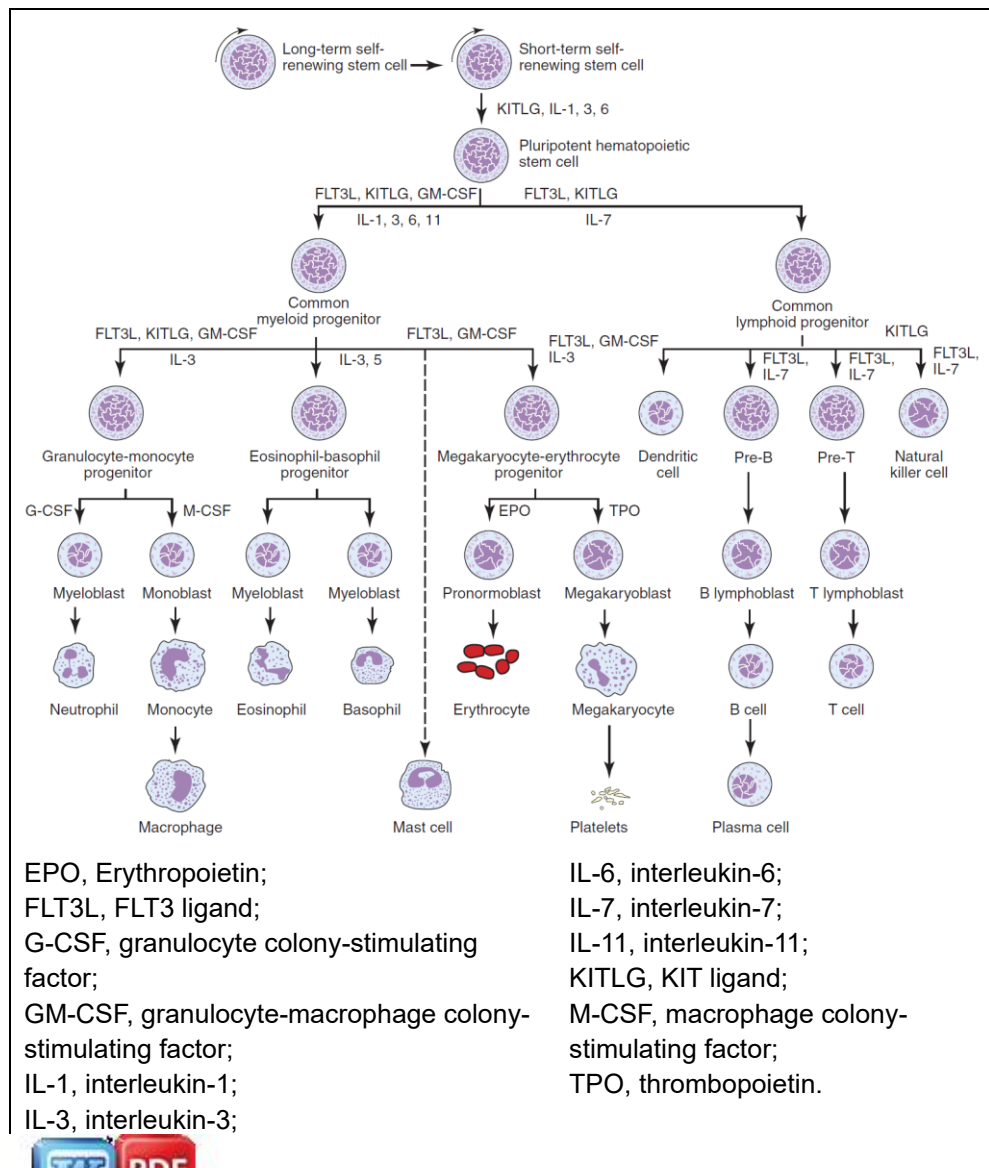
Granulosit adalah sekelompok leukosit yang sitoplasmanya terisi dengan granula dengan karakteristik pewarnaan yang berbeda dan yang nukleusnya tersegmentasi atau berlobulus. Secara individual, mereka termasuk eosinofil dengan granula yang mengandung protein basa yang diwarnai dengan pewarna asam seperti eosin, basofil dengan granula yang bersifat asam dan diwarnai dengan pewarna basa seperti biru metilen, dan neutrofil dengan butiran yang bereaksi dengan pewarna asam dan basa, yang memberi mereka warna merah muda hingga lavender. Karena segmentasi nukleus cukup menonjol pada neutrofil dewasa, mereka juga disebut sel polimorfonuklear (PMN). Sel mononuklear (MN) dikategorikan menjadi monosit dan limfosit. Sel-sel ini memiliki inti yang tidak tersegmentasi tetapi berbentuk bulat/oval/terlipat (Keohane et al., 2020). Leukosit memiliki masa hidup sekitar 12–20 hari (Tvedten & Raskin, 2012).

Sistem hematopoietik dan tempat kerja beberapa sitokin ditunjukkan pada Gambar 2. Leukosit berkembang dari hematopoietic stem cells (HSC) di sumsum tulang, tempat sebagian besar mengalami diferensiasi dan pematangan, dan kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi. Sekelompok glikoprotein spesifik yang disebut faktor pertumbuhan hematopoietik atau sitokin mengatur proliferasi, diferensiasi, dan pematangan sel prekursor hematopoietik (Keohane et al., 2020). Sitokin adalah kelompok protein terlarut yang beragam yang memiliki efek langsung dan tidak langsung pada sel hematopoietik. Klasifikasi sitokin sulit dilakukan karena sifatnya yang tumpang tindih dan redundan. Istilah sitokin dan faktor pertumbuhan sering digunakan secara sinonim; sitokin meliputi interleukin (IL), limfokin, monokin, interferon, kemokin, dan colony-stimulating factors (CSF). Sitokin bertanggung jawab atas stimulasi atau penghambatan produksi, diferensiasi, dan pengangkutan sel darah dewasa dan prekursornya. Banyak dari sitokin ini memberikan pengaruh positif pada HSC dan sel progenitor dengan potensi multilineage (misalnya ligan KIT, ligan FLT3, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-6, dan IL-11).

Sitokin yang memberikan pengaruh negatif pada hematopoiesis meliputi *Factor-b*, *Tumor Necrosis Factor-a*, dan interferon. Sel hematopoietik membutuhkan sitokin secara terus-menerus untuk kelangsungan hidupnya. Sitokin mencegah sel prekursor dengan menghambat apoptosis, merangsang sel untuk mengurangi waktu transit dari G0 ke G1 siklus sel, dan mengatur menjadi berbagai garis keturunan sel (Keohane et al., 2020). Jumlahnya bervariasi menurut jenis kelamin, usia, aktivitas, waktu, dan



etnis. Hal ini juga berbeda menurut apakah leukosit bereaksi terhadap stres, dikonsumsi, atau dihancurkan, dan apakah leukosit diproduksi oleh sumsum tulang dalam jumlah yang cukup atau tidak.



derivasi sel hematopoietik dan lokasi aksi sitokin (Keohane et al., 2020)

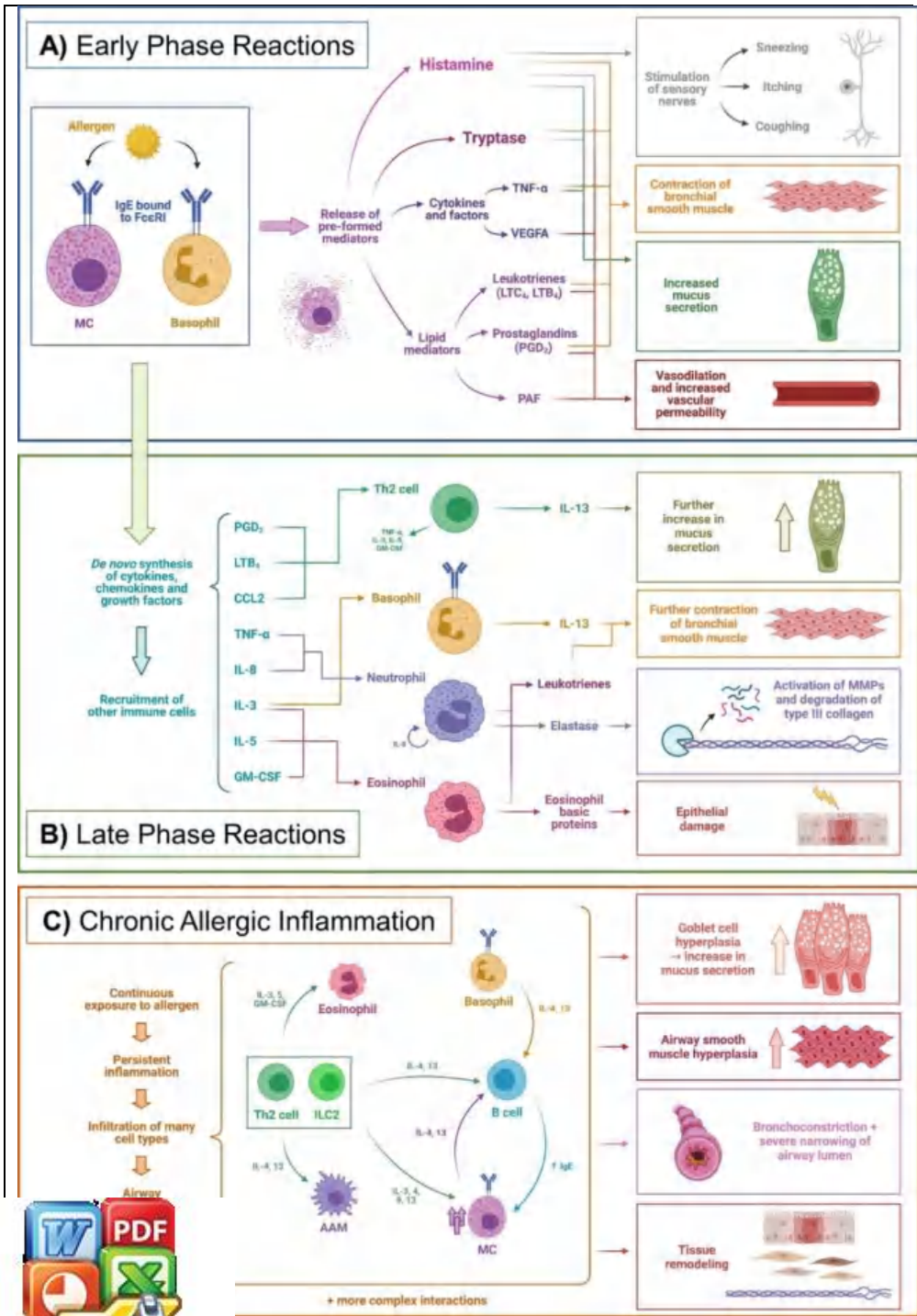


Interval referensi untuk jumlah leukosit total bervariasi di antara laboratorium, tergantung pada populasi pasien dan jenis instrumentasi yang digunakan. Fungsi leukosit secara keseluruhan adalah dalam memediasi imunitas, baik bawaan (non spesifik) seperti dalam fagositosis oleh neutrofil, atau spesifik (adaptif) seperti dalam produksi kinetika mengacu pada pergerakan sel melalui tahap perkembangan, kedalam sirkulasi, dan dari sirkulasi ke jaringan dan mencakup waktu yang dihabiskan dalam setiap fase kehidupan sel (Keohane et al., 2020).

Reaksi alergi klasik adalah respons imun yang ditandai dengan peran utama allergen-specific type 2 T-helper cells (Th2) dan type 2 Innate Lymphoid Cells (ILCs), yang menghasilkan sitokin khususnya, terutama interleukin (IL)-4, -5, dan -13. Sitokin ini menyebabkan lingkungan inflamasi dengan melibatkan jenis sel lain, terutama sel epitel kulit dan mukosa, dendritic cells (DCs), mast cells (MCs), basofil, dan eosinofil (Rodriguez-Coira et al., 2021). Respons alergi yang paling umum dan terkenal adalah reaksi tipe-2, immunoglobulin E (IgE)-dependent (seperti pada asma alergi, anafilaksis, rinitis alergi, dermatitis atopik, dan sebagian besar alergi makanan). Namun fenotipe alergi lain dengan dominasi pada peradangan non-tipe 2 (atau yang disebut tipe-2 rendah) dan tidak ada respons IgE yang signifikan juga cukup sering terjadi, seperti alergi makanan yang tidak dimediasi IgE atau asma tipe-2 rendah (Rodriguez-Coira et al., 2021).

Tiga fase utama dalam perjalanan peradangan alergi, yaitu reaksi fase awal, reaksi fase akhir, dan peradangan alergi kronis ditunjukkan pada Gambar 3. Reaksi fase awal ditandai dengan pelepasan mediator dari *Mast Cell* (MC) dan basofil pada tingkat yang lebih rendah. Untuk ini, sensitisasi harus terjadi sebelumnya, dimana allergen telah disajikan ke sel T oleh antigen-presenting cells (APC) terutama DC dan makrofag. Singkatnya APC mencerna protein allergen, memprosesnya menjadi peptida, dan menyajikannya melalui *Major histocompatibility complex class II* (MHC-II) ke *naive T cells* di kelenjar getah bening. Kemudian presentasi ini memicu polarisasi tipe 2 yang akhirnya menghasilkan produksi IgE spesifik allergen oleh sel plasma, yang berasal dari rekombinasi pergantian kelas immunoglobulin dan diferensiasi sel B. Peran sel epitel sebagai komponen penting dari respons imun bawaan dan khususnya dalam alergi telah memicu peningkatan minat penelitian akhir-akhir ini. IgE ini terikat pada high-affinity Fc Epsilon Receptor I (FcεRI) pada permukaan sel-sel MC dan basofil. Ketika terpapar kembali pada allergen yang tersensitisasi, pengikatan pada IgE memicu pelepasan mediator yang telah terbentuk sebelumnya dan disimpan dalam granula sitoplasma. Mediator ini terutama histamin, protease serin seperti triptase, enzim lain, sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), Endothelial Growth Factor A (VEGFA), dan banyak mediator lainnya seperti prostaglandin D2 (PGD2), leukotriene B4 (LTB4) dan cysteinyl leukotrienes (CLTs). Jika mediator dilepaskan secara lokal dan dengan cara yang lambat, maka reaksi yang terjadi biasanya tidak mengancam jiwa, sedangkan pelepasan yang cepat ke dalam sirkulasi dapat menyebabkan reaksi sistemik parah yang disebut anafilaksis. Reaksi fase akhir ditunjukkan pada Gambar 3A (Rodriguez-Coira et al., 2021).





e inflamasi alergi, dengan contoh model asma alergi yang Reaksi fase awal, (B) Reaksi fase akhir, (C) Inflamasi alergi (Ira et al., 2021)



Selain mediator yang telah terbentuk sebelumnya ini, sel-sel MC juga memproduksi sitokin, kemokin, mediator lipid, dan faktor pertumbuhan secara de novo ketika dipicu oleh alergen. Proses ini lebih lambat daripada degranulasi cepat, dan konsekuensinya terlihat jelas dalam reaksi fase akhir, yang terjadi beberapa jam setelah paparan alergen. Ini adalah konsekuensi dari perekrutan sel-sel imun lain oleh produk-produk seperti TNF- α , IL-8, chemokine (C-C motif) ligand 2, CysLT, dan kemokin lainnya. Sel-sel yang direkrut meliputi Th2 cells, neutrofil, monosit, eosinofil, dan basofil. Namun reaksi fase akhir tidak terjadi pada pasien dan tidak dibatasi dengan jelas dari reaksi fase awal yang ditunjukkan pada Gambar 3B (Rodriguez-Coira et al., 2021).

Jika paparan alergen berlanjut dari waktu ke waktu, atau peradangan tidak teratasi dengan baik, respons imun berkembang menjadi peradangan alergi kronis, yang ditandai dengan infiltrasi berbagai jenis sel imun tipe 2 dan non-tipe 2 dari sistem bawaan dan adaptif. Infiltrasi ini pada akhirnya dapat menyebabkan perubahan struktural, yaitu remodeling jaringan, dan perubahan fungsi organ yang terkena. Dalam kasus asma, contoh proses ini yang telah dipelajari dengan baik, remodeling tersebut meliputi penebalan dinding saluran napas, hiperplasia sel goblet, dengan peningkatan produksi lendir berikutnya, cedera epitel dan peningkatan jumlah MC, untuk menyebutkan beberapa contoh yang pada akhirnya mengarah pada keadaan hiperreaktivitas saluran napas dan fenotipe yang lebih parah. Selain itu, kadar IgE yang persisten, setidaknya pada alergi makanan seumur hidup, tampaknya dipertahankan oleh allergen-specific long-lived IgG+1 memory B cells, yang setelah diaktifkan kembali dengan alergen, mengalami rekombinasi pergantian kelas dan mengisi kembali IgE+ plasma cell compartment, bukan long-lived IgE+ plasma cells seperti yang diperkirakan sebelumnya yang ditunjukkan pada Gambar 3C (Rodriguez-Coira et al., 2021).

Peran dari jenis leukosit terhadap ATR sama seperti pada reaksi alergi. Penelitian sebelumnya mengidentifikasi jenis leukosit spesifik yang terlibat dalam ATR. Ditemukan bahwa profil aktivasi semua jenis leukosit tidak berbeda secara signifikan antara sebelum atau setelah transfusi pada pasien dengan riwayat ATR sebelumnya, namun sampel pasca transfusi dari kedua kelompok menunjukkan penurunan CD63 dan CD45 pada seluruh jenis leukosit, dengan peningkatan IL-10 pada kelompok ATR. Secara keseluruhan aktivasi leukosit menurun setelah transfusi pada kedua kelompok (Fontaine et al., 2017)

Neutrofil berperan dalam reaksi dengan cara bertindak sebagai APC pada reaksi alergi fase awal, terakumulasi dalam reaksi alergi fase akhir dan asipar. Neutrofil menghasilkan senyawa yang menyebabkan seperti *reactive oxygen species* (ROS), elastase, leukotrien, dan (2019). Faktor kemotaktik neutrofil adalah faktor pengaktif yang aksi alergi (Yasui et al., 2020). Neutrofil teraktivasi dengan yeloperoksidase selama anafilaksis akut pada manusia, yang



menunjukkan bahwa neutrofil diaktifkan di awal reaksi dan stabil selama lima jam, terlepas dari aktivasi sel mast (Francis et al., 2017).

Eosinofil berperan dalam ATR, ditemukan perbedaan signifikan dalam persentase eosinofil persen pra transfusi dan post transfusi, namun eosinofil persen tidak cukup prediktif dalam skrining risiko pra transfusi (Li et al., 2023). Sebuah studi tentang anafilaksis yang disebabkan oleh kacang mete, menemukan bahwa jumlah eosinofil menurun secara progresif selama reaksi (Röntynen et al., 2023).

Basofil berperan ATR dengan mekanisme reaksi alergi klasik yang dimediasi IgE yang melibatkan sel mast dan basofil dan terlibat dalam anafilaksis yang dimediasi makanan (Nuñez-Borque et al., 2022). *Basophil Activation Test* (BAT) sebanding pada pasien dengan ATR tanpa memandang tingkat keparahannya dan lebih tinggi pada pasien dengan ATR dan FNHTR dibandingkan dengan yang tidak mengalami reaksi transfusi (Usami et al., 2023).

Limfosit berperan dalam ATR dengan mekanisme Limfosit T dari resipien mengenali zat asing dan melepaskan sitokin yang merangsang limfosit B. Limfosit Th2 bertanggung jawab atas respons alergi pada manusia, mengeluarkan sitokin setelah diaktifkan oleh peptida yang berasal dari alergen (Woodfolk, 2007). Sedangkan limfosit dari donor mengenali tubuh resipien sebagai benda asing dan bereaksi terhadapnya (Suddock & Crookston, 2023).

Monosit berperan dalam ATR dengan berbagai mekanisme. Monosit bersirkulasi dalam darah selama 1–3 hari sebelum bermigrasi ke jaringan dan menjadi makrofag atau sel dendritik. Monosit dapat bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC), menyajikan alergen ke limfosit T yang selanjutnya mendorong mekanisme hipersensitivitas tipe I. Selama reaksi alergi, sel mast/basofil juga melibatkan perekrutan monosit ke lokasi inflamasi untuk membersihkan alergen dan kompleks imun melalui fagositosis pada penyelesaian reaksi alergi (Gillis et al., 2016).

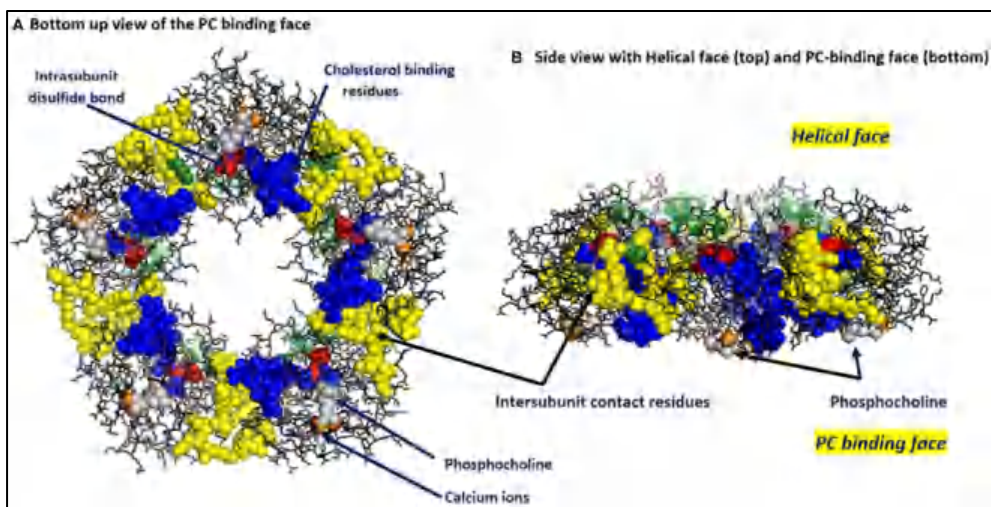
1.6 C-Reactive Protein (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) adalah glikoprotein fase akut yang ditemukan dalam plasma darah, yang konsentrasinya meningkat sebagai respon dari proses inflamasi, terutama sebagai respons terhadap infeksi dan berbagai keadaan penyakit. CRP berperan dalam terhadap inflamasi dengan mengaktifkan jalur komplemen klasik (Rifai et al., 2023). Ada kesalahpahaman yang lazim terjadi bahwa CRP dan CRP



yang berbeda. CRP sebenarnya adalah pengukuran CRP yang oleh melalui pemeriksaan biokimia yang dimodifikasi. Hal ini csi tingkat kadar CRP yang sangat rendah di dalam plasma

C-Reactive Protein adalah protein yang mudah larut dan terdiri dari lima subunit globular non-glikosilasi yang tersusun dalam pola melingkar. Struktur CRP telah ditentukan menggunakan kristalografi sinar-X dan dengan mempelajari komponen *Serum Amyloid P* (SAP) yang memiliki urutan asam amino yang mirip. Komponen struktural penting CRP meliputi tempat pengikatan untuk *phosphocholine* (PC), *calcium ions*, *inter-subunit contact residues*, *intrachain disulfide bond* dan *cholesterol binding residues*. Fitur-fitur ini berkontribusi pada keseluruhan struktur CRP yang bersifat pentamerik. Penataan dan orientasi residu dapat diamati baik pada tampilan depan maupun samping CRP berbentuk diskoid pipih yang ditunjukkan pada Gambar 4 (Rajab et al., 2020).



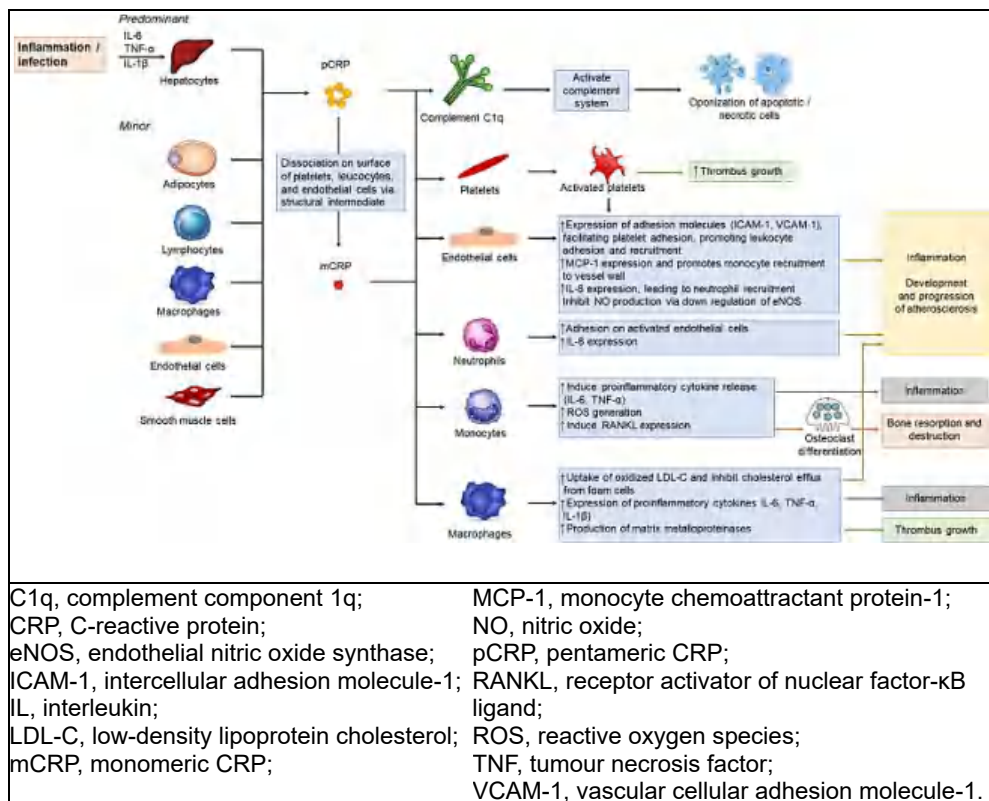
Gambar 4. Struktur utama CRP pentamer yang larut dalam serum: (A) Posisi dari atas, (B) Posisi dari samping (Pope & Choy, 2021)

Hepatosit adalah sumber utama produksi CRP ketika distimulasi oleh interleukin-6 (IL-6), namun jenis sel lain seperti sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan adiposit juga telah mengekspresikan CRP. Keberadaan isoform CRP yang berbeda dengan sifat biologis yang bervariasi telah membantu menjelaskan pengamatan yang bertentangan mengenai peran langsungnya dalam inflamasi dan infeksi. *C-Reactive Protein* disintesis oleh hepatosit dan dilepaskan ke dalam aliran darah dalam bentuk pentamer CRP (pCRP) yang bertindak sebagai regulator imun. Namun ketika terikat pada membran sel atau liposom, pCRP dapat mengalami disosiasi irreversibel, membentuk isoform monomer CRP (mCRP). mCRP ini memiliki sifat proinflamasi dan dapat mengaktifkan trombosit, leukosit, sel endotel dan



ent 1q (C1q), sehingga mengaktifkan sistem komplemen. utan terbatas dan cenderung terikat jaringan, dengan transmisi dan kompleks ligan. Tergantung pada bentuk strukturalnya, ngan berbagai jenis leukosit dan sel endotel, merangsang inflamasi seperti IL-6, IL-1 β dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- katkan molekul adhesi, meningkatkan pelepasan monocyte

chemoattractant protein-1 (MCP-1) untuk merekrut monosit, menghambat produksi nitric oxide (NO) dan mengaktifkan trombosit, menghasilkan efek proinflamasi dan aterosogenik yang ditunjukkan pada Gambar 5 (Pope & Choy, 2021).



Gambar 5. Mekanisme biologis CRP (Pope & Choy, 2021)

Kadar CRP plasma mulai meningkat dalam 4-6 jam setelah cedera jaringan awal dan terus meningkat beberapa ratus kali lipat dalam 24-48 jam. CRP tetap meningkat selama respons fase akut dan kembali normal dengan pemulihan struktur dan fungsi jaringan. Peningkatan CRP bersifat eksponensial, berlipat ganda setiap 8-9 jam. Waktu paruhnya ≤ 24 jam (Rao & Snyder, 2020). Hasil tes positif menunjukkan adanya penyakit, tetapi bukan penyebab penyakit. Pemeriksaan CRP

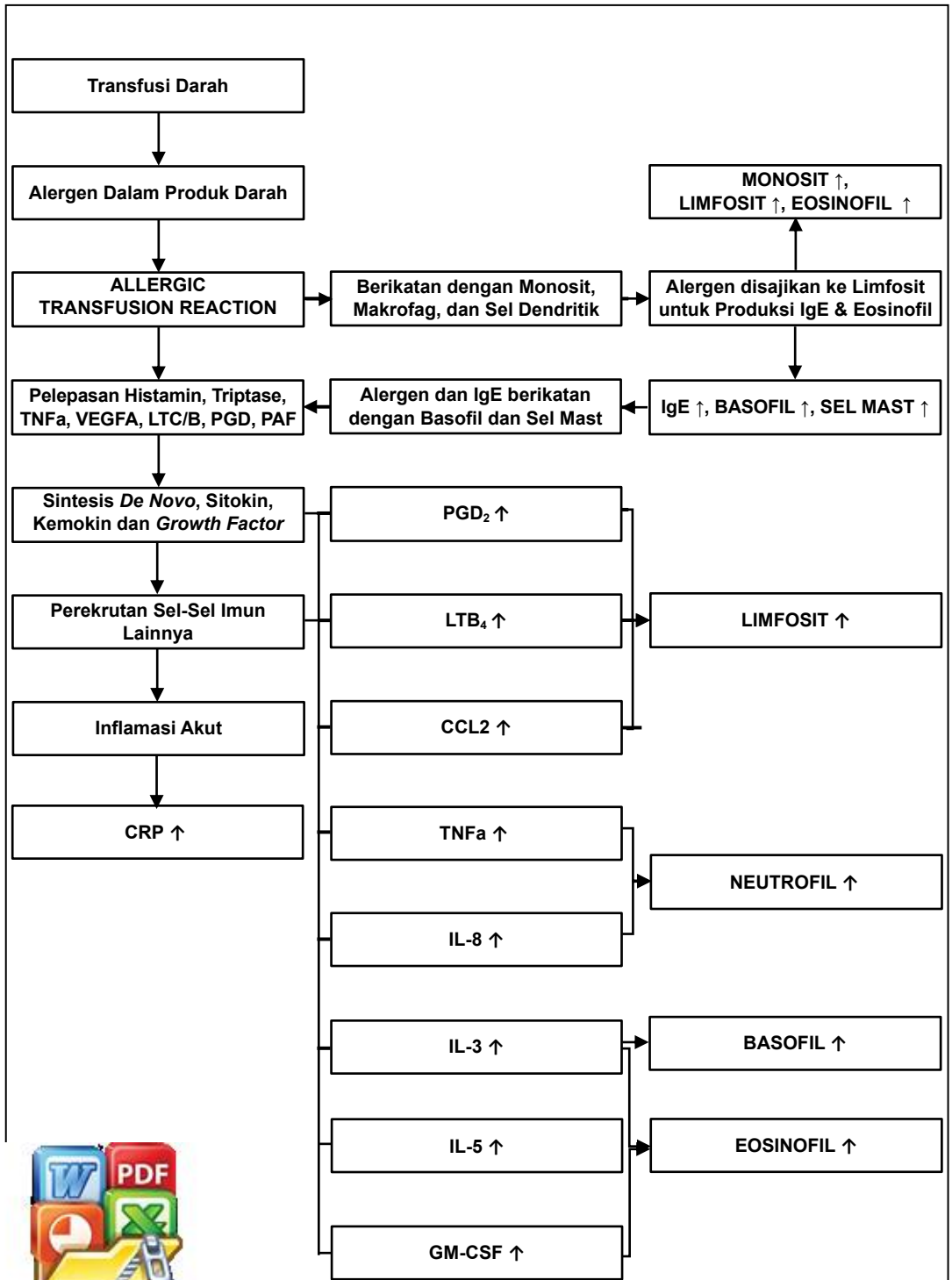


yang lebih sensitif dan cepat merespons daripada laju endap erubahan inflamasi akut, CRP menunjukkan peningkatan lebih 1s daripada LED, pada fase pemulihan, menurunnya CRP ya LED ke normal (Pagana et al., 2021).

Kadar CRP meningkat pada pasien dengan ATR karena respon inflamasi akut yang dipicu oleh reaksi hipersensitifitas. Ketika alergen atau antigen dari unit darah yang ditransfusikan mengaktifkan sistem imun, menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, sitokin, dan kemokin. Sitokin ini yang akan merangsang hati untuk memproduksi dan melepaskan CRP kedalam aliran darah (Torres et al., 2012). CRP bertindak sebagai reaktan fase akut, membantu meningkatkan respon imun dengan mendorong fagositosis dan aktivasi komplemen. Peningkatan CRP pada ATR merupakan bagian dari upaya fisiologis tubuh resipien untuk mengelola dan mengatasi inflamasi yang disebabkan oleh ATR (Fischer et al., 2018).

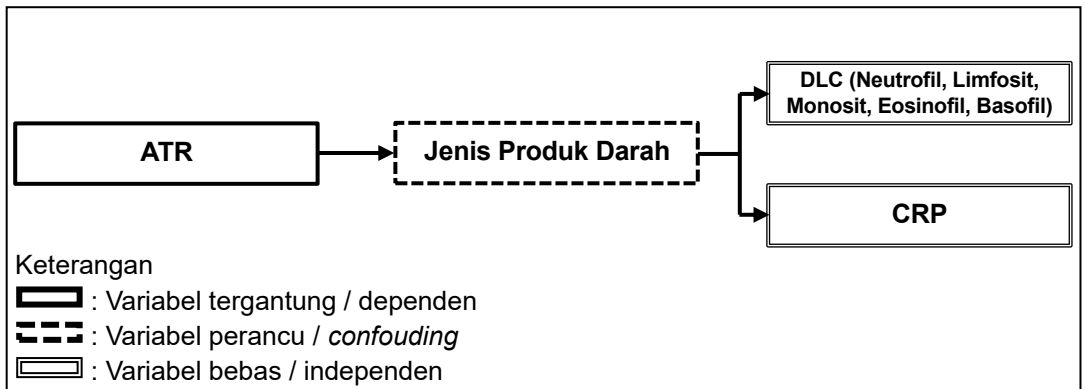
Pada orang yang mendapatkan transfusi, terjadi sedikit peningkatan CRP, tetapi tidak ada perbedaan signifikan sebelum dan sesudah transfusi (Enright et al., 1990). Transfusi *packed red cell* (PRC) intraoperatif pada pasien dengan peningkatan CRP, secara signifikan berhubungan dengan risiko kematian setelah operasi jantung. Kelompok CRP tinggi dengan transfusi memiliki kelangsungan hidup terburuk, sedangkan kelompok CRP rendah dengan transfusi dan CRP tinggi tanpa transfusi bertahan hidup pada tingkat yang sama. (Nam et al., 2020). CRP meningkat signifikan pada ATR dan FNHTR setelah transfusi darah dibandingkan dengan yang tidak mengalami reaksi transfusi, CRP pada FNHTR lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada ATR, CRP sebelum dan sesudah transfusi darah pada FNHTR dan ATR berbeda signifikan (Yuqiao, 2014). CRP dengan nilai *cut off* 17.6 mg/L pra transfusi merupakan faktor risiko independen untuk prediktor terjadinya ATR (Li et al., 2023). CRP meningkat secara signifikan pada TRALI dibandingkan dengan yang tidak mengatasi reaksi transfusi, mendukung modulasi kadar CRP dapat menjadi strategi terapi potensial untuk mencegah/mengurangi dampak TRALI pada pasien yang mendapatkan transfusi (Kapur et al., 2016).





Gambar 6. Kerangka teori





Gambar 7. Desain konseptual



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di *Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia* dari September 2024 hingga Juni 2025.

2.2 Bahan dan Alat

Alat dan bahan untuk pemeriksaan DLC pada penelitian ini adalah

1. Pra Analitik

- a. Persiapan pasien
Tidak ada persiapan khusus.
- b. Persiapan sampel
Sampel *whole blood* dari darah vena yang disimpan pada suhu -20°C . Sampel yang didinginkan harus dikembalikan ke suhu ruangan sebelum dianalisis.
- c. Persiapan alat dan bahan
Handschoen, kapas alkohol, *turniquet*, *vacutainer needle*, *vacutainer tube* tutup ungu antikoagulan $\text{K}^2\text{-EDTA}$, *Automatic Hematology Analyzer Mindray BC-6800 Plus (China)*, air suling.

2. Analitik

a. Prinsip Pemeriksaan

Menggunakan metode *flow cytometry* yaitu metode dengan pengukuran dari berbagai karakteristik dari satu sel (*single file cell*) secara simultan atau bersamaan. *Flow cytometry* yang dilengkapi dengan komponen yang berfungsi untuk melakukan pemeriksaan sel secara sekuensial melalui berkas cahaya LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) yang kemudian akan dianalisis. Pada saat sel melewati flow chamber dan cahaya akan dipancarkan oleh sinar LASER dengan panjang gelombang 633 nm yang akan dieksitasi dengan cara menyerap energi oleh fluokrom (suatu senyawa fluoresein yang dapat berpendar saat mengalami eksitasi oleh sinar dengan panjang gelombang tertentu). Setiap partikel cahaya yang tersebar dideteksi pada dua posisi: *forward scattered light (FSL)* dan *side scattered light (SSL)* yang ditangkap oleh photodioda. Kemudian diubah menjadi getaran/gelombang listrik dan menjadi sinyal elektronik sehingga komponen sel tersebut dapat diidentifikasi, disifikan, dan dianalisis.



b. Cara Kerja

- 1) Ambil darah vena *whole blood* menggunakan vacutainer dengan tabung berisi K^2 -EDTA sebanyak 1 tabung hingga volume mencapai garis minimal sampel 3 mL. Homogenkan tabung sebanyak 5-10 kali.
- 2) Alat dinyalakan dengan menekan tombol *power*, tunggu sampai proses *start up*, alat selesai (lampu instrument menyala berwarna hijau).
- 3) Lakukan kontrol pada alat sebelum sampel pasien diperiksa
- 4) Pada *menu*, pilih *worklist*, kemudian pilih *regist* dan masukkan barcode.
- 5) Pada pilihan pemeriksaan, centang pilihan CBC+DIFF.
- 6) Masukkan identitas pasien, lalu tekan OK.

3. Pasca Analitik

<i>Leukocyte/White Blood Cell</i> (WBC)	: 4.0-10.0	$\times 10^3/\mu\text{L}$	
<i>Neutrophil</i> (NEU)	: 3.3-6.6	$\times 10^3/\mu\text{L}$	(52.0-75.0%)
<i>Lymphocyte</i> (LYM)	: 1.9-4.5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	(20.0-40.0%)
<i>Monocyte</i> (MON)	: 0.1-0.8	$\times 10^3/\mu\text{L}$	(2.0-8.0%)
<i>Eosinophil</i> (EOS)	: 0.1-0.3	$\times 10^3/\mu\text{L}$	(1.0-3.0%)
<i>Basophil</i> (BAS)	: 0.0-0.1	$\times 10^3/\mu\text{L}$	(0.0-0.10%)

Alat dan bahan untuk pemeriksaan CRP pada penelitian ini adalah

1. Pra Analitik

- a. Persiapan pasien
Tidak ada persiapan khusus.
- b. Persiapan sampel
Sampel plasma dari darah vena yang disimpan pada suhu -20°C . Sampel yang didinginkan harus dikembalikan ke suhu ruangan sebelum dianalisis.
- c. Persiapan alat dan bahan
Handschoen, kapas alkohol, *turniquet*, *vacutainer needle*, *vacutainer tube* tutup ungu antikoagulan K^2 -EDTA, *sample cup*, mikropipet dan mikrotip, sentrifus, *Automatic Chemistry Analyzer Abbott Architect C4000* (Amerika Serikat).

2. Analitik

- a. Prinsip Pemeriksaan
Antigen CRP dalam sampel bereaksi dengan antiserum spesifik untuk membentuk endapan yang diukur secara imunoturbidimetri pada gelombang 340 nm.
- b. Cara Kerja

- 1) Ambil darah vena *whole blood* menggunakan vacutainer dengan tabung K^2 -EDTA sebanyak 1 tabung hingga volume mencapai 1.5-4.5 mL. Homogenkan tabung minimal sebanyak 8 kali, sehingga gelembung dapat bergerak di sepanjang tabung dari satu ujung ke ujung



- 2) Sentrifus sampel darah yang diambil selama 5-15 menit dengan kecepatan 3000-4000 rpm. Ambil plasma dari tabung dengan menggunakan mikropipet dan mikrotip. Masukkan plasma dari tabung kedalam cup sampel, lalu label sesuai identitas pasien.
 - 3) Nyalakan alat dengan menyentuh sakelar di sisi kiri instrumen.
 - 4) Periksa integritas sampel, volume yang cukup, dan jenis sampel yang telah disetujui paket spesifik pemeriksaan yang dimasukkan.
 - 5) Tentukan status *retest sample handler* (RSH). Status RSH harus *ready* atau *running* untuk memuat sampel. Jika RSH sudah *ready*, pilih *run*.
3. Pasca Analitik
- Alat menampilkan hasil untuk setiap sampel dalam satuan mg/L, dengan rentang deteksi 1-350 mg/L, dan nilai rujukan ≤ 5 mg/L.

2.3 Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode *prospective cohort*. Pengumpulan sampel dilakukan secara *non random sampling* dengan metode *consecutive sampling*. Sampel penelitian ini adalah pasien yang menjalani transfusi darah yang memenuhi kriteria inklusi (diagnosis ATR oleh Dokter Penanggung Jawab Pelayanan (DPJP) UPD RSWS sesuai kriteria diagnosis NHSN HM 2023 dari CDC, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani informed consent), dan kriteria eksklusi (sampel penelitian tidak lengkap).

Jumlah sampel minimal pada penelitian ini adalah 75 sampel, dengan perhitungan menggunakan rumus *Slovin* yang digunakan apabila anggota populasi ≥ 30 , sehingga perlu dihitung jumlah sampel minimal yang dapat mewakili populasi.

Rumus Slovin:

$$n = N / (1+(Ne^2))$$

$$n = 93 / (1+(93 \times 0.05^2))$$

$$n = 93 / (1+0.2325)$$

$$n = 93 / 1.2325$$

$$n = 75 \text{ sampel}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimal

N = Jumlah populasi

e = margin of error (0.05)

2.4 Pelaksanaan

Setiap tindakan dalam pelaksanaan penelitian ini dilakukan seizin dan sepengetahuan subiek yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* an memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (KEPK) Universitas Hasanuddin (RSUH) - Rumah Sakit Wahidin RSWS) Makassar dengan nomor referensi 36/2025 dan izin penelitian dari RSWS untuk pengambilan dan



Subjek adalah semua pasien yang menerima transfusi darah di Instalasi Rawat Inap dan Rawat Darurat RSWS yang memenuhi kriteria dan bersedia mengikuti penelitian. Pasien dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok pasien yang tidak mengalami reaksi transfusi, ATR minor dan ATR mayor. Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subjek penelitian. Subjek penelitian diminta menandatangani lembar persetujuan yang telah disediakan jika setuju ikut serta dalam penelitian. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pengambilan sampel darah vena *whole blood* sebanyak 3 mL yang disimpan pada tabung antikoagulan *Dipotassium Ethylene Diamine Tetrac Acid* (K²-EDTA). Subjek dilakukan pemeriksaan DLC menggunakan *Automatic Hematology Analyzer Sysmex XN-1000 (Jepang)* dan *Mindray BC-6800 Plus (China)*, sedangkan pemeriksaan CRP menggunakan *Automatic Chemistry Analyzer Abbott Architect C4000 (Amerika Serikat)*.

Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik IBM *software Statistical Package for Social Science (SPSS)* versi 29 dan R Programming. Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data.

1. Untuk menggambarkan profil subjek, karakteristik responden disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Selanjutnya, dilakukan uji hubungan antara variabel karakteristik (umur, jenis kelamin, golongan darah, jenis produk darah, dan penyakit penyerta) terhadap jenis reaksi transfusi menggunakan uji Chi-square. Variabel yang menunjukkan hubungan signifikan, seperti jenis produk darah, di analisis lebih lanjut untuk melihat implikasinya terhadap perubahan variabel yang diteliti.
2. Uji beda antar nilai pre dan post transfusi dilakukan menggunakan dua metode tergantung distribusi data: uji-t berpasangan (*paired t-test*) untuk data berdistribusi normal dan uji Wilcoxon Signed-Rank Test untuk data yang tidak berdistribusi normal. Pemilihan uji statistik ditentukan berdasarkan distribusi masing-masing kelompok data. Tingkat signifikansi ditetapkan pada $p < 0.05$.
3. Seluruh hasil dianalisis dan divisualisasikan dalam bentuk plot perbandingan pre dan post transfusi yang mencantumkan median, IQR, serta nilai p secara eksplisit.
4. Analisis lebih lanjut dilakukan secara terpisah berdasarkan jenis produk darah yang diterima (PRC, TC, dan FFP), untuk mengevaluasi potensi pengaruh spesifik produk darah terhadap variabel yang diteliti.

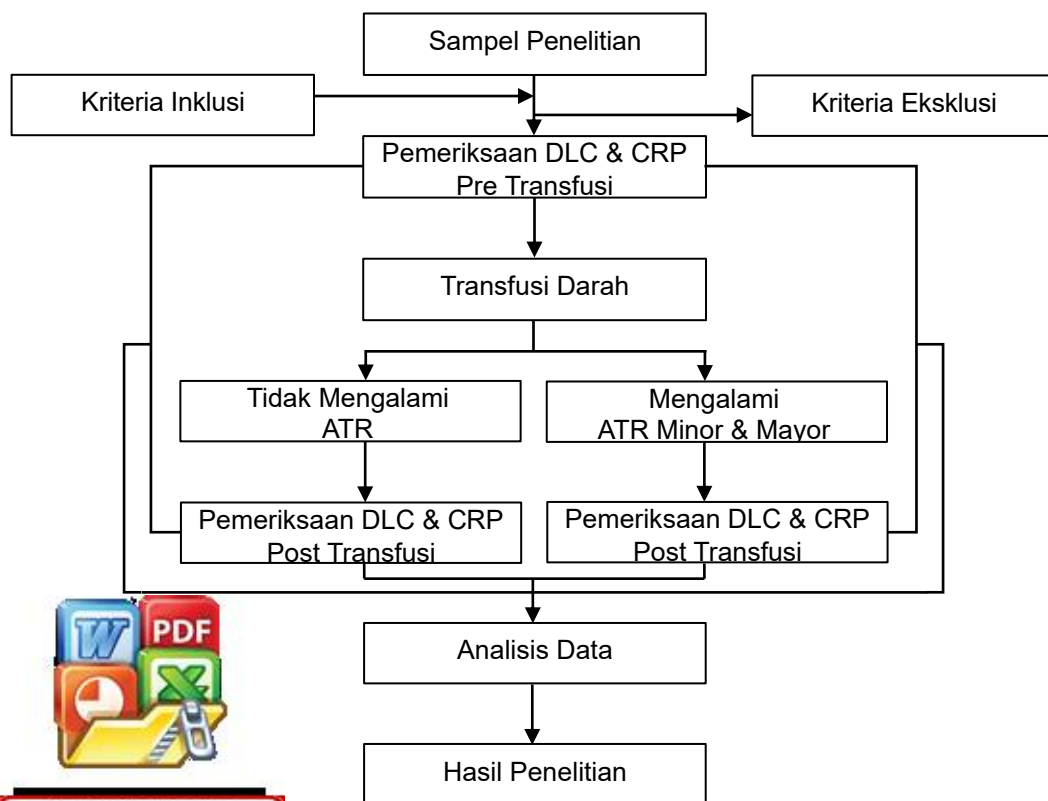


ngamatan

lan kriteria objektif pada penelitian ini yaitu:

ak mengalami ATR adalah pasien yang menerima transfusi mengalami reaksi transfusi darah.

2. Pasien yang mengalami ATR adalah pasien yang menerima transfusi darah dan mengalami ATR minor atau mayor sesuai dengan kriteria diagnosis NHSN HM 2023 dari CDC.
3. *Differential Leukocyte Count* (DLC) adalah parameter dari pemeriksaan CBC yang mengukur persentase dan jumlah dari setiap jenis leukosit. DLC diperiksa menggunakan sampel *whole blood* yang diambil sebelum transfusi darah. Setelah pasien mengalami ATR, sampel *whole blood* diambil dan diperiksa menggunakan *Automatic Hematology Analyzer Mindray BC-6800 Plus (China)* dengan metode *flow cytometry*. DLC terdiri dari *Leukocyte* (WBC) dengan nilai rujukan $4.0-10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, *Neutrophil* (NEU) dengan nilai rujukan $3.3-6.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (52.0-75.0%), *Lymphocyte* (LYM) dengan nilai rujukan $1.9-4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (20.0-40.0%), *Monocyte* (MON) dengan nilai rujukan $0.1-0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2.0-8.0%), *Eosinophil* (EOS) dengan nilai rujukan $0.1-0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1.0-3.0%), *Basophil* (BAS) nilai rujukan $0.0-0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.0-0.10%).
4. *C-Reactive Protein* (CRP) adalah salah satu biomarker inflamasi yang kadarnya diperiksa menggunakan sampel plasma yang diambil sebelum transfusi darah, dan diperiksa bersamaan dengan sampel plasma setelah pasien mengalami ATR menggunakan alat *Automatic Chemistry Analyzer Abbott Architect C4000 (Amerika Serikat)* metode imunoturbidimetri, dengan nilai rujukan $\leq 5 \text{ mg/L}$.



Gambar 8. Skema alur penelitian

