

**KARYA AKHIR**

**IDENTIFIKASI ANTIBODI IREGULER PADA PASIEN DENGAN  
ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN**

***IDENTIFICATION OF IRREGULAR ANTIBODIES IN PATIENTS WITH  
AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA***

**DEISY CHRISANTY BETAH**

**C085182009**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**IDENTIFIKASI ANTIBODI IREGULER PADA PASIEN DENGAN  
ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**DEISY CHRISANTY BETAH**

**C085182009**

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN /  
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

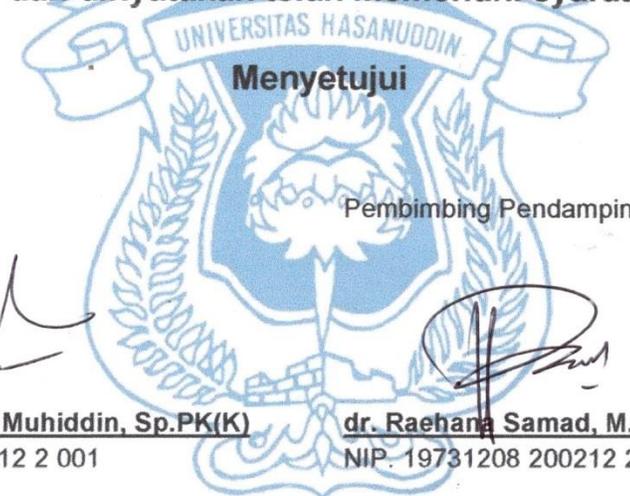
**2022**

**TESIS****IDENTIFIKASI ANTIBODI IREGULER PADA PASIEN DENGAN ANEMIA  
HEMOLITIK AUTOIMUN**

Disusun dan diajukan oleh:

**DEISY CHRISANTY BETAH****NIM: C085182009**

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 24 Januari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Pembimbing Utama

**Dr. dr. Rachmawati Muhiddin, Sp.PK(K)**

NIP. 19680103 199712 2 001

Pembimbing Pendamping

**dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K)**

NIP. 19731208 200212 2 005

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik**dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D**

NIP.19680518 199802 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM**

NIP.19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Deisy Chrisanty Betah

Nomor Pokok : C085182009

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2023

Yang menyatakan,



dr. Deisy Chrisanty Betah

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul **“IDENTIFIKASI ANTIBODI IREGULER PADA PASIEN DENGAN ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN ”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Rachmawati Muhiddin, Sp.PK(K), selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilham Jaya Pattelongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-HOM sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K), sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Dokter pembimbing akademik saya, dr. Darmawaty E Rauf, Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Guru sekaligus orang tua kami, dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, dan senantiasa memberi saran, nasehat dan motivasi kepada penulis.
9. Semua guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

10. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K), Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
12. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.
13. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
14. Teman-teman seangkatan PPDS Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, periode Januari 2019 (*Dimers*) : dr. Adi, dr. Helena, dr. Mustamsil, dr. Widya, dr. Agie, dr. Filli, dr. Moonika, yang telah berbagi suka dan duka selama

masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

15. Teman-teman sejawat residen PPDS Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, senior-senior dan junior-junior, yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

16. Ibu Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

17. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Benyamin Betah dan Ibunda Dra. Nontje Katiandagho, M.Si atas perhatian, kasih sayang, dukungan moril dan materil yang diberikan dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Terima kasih kepada saudara-saudara saya, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas kehadiran suami tercinta Jacky Stalone Bawihu, yang penuh perhatian dan pengertian dalam susah dan senang bersama kedua anak tersayang, Adesta dan Yosafat yang telah menjadi penyemangat dan kekuatan kami. Terimakasih atas kerelaan, kesabaran, dan pengorbanan serta dukungan moril selama penulis menempuh pendidikan, sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Januari 2023

Deisy Chrisanty Betah

## ABSTRAK

**Deisy Chrisanty Betah.** Identifikasi Antibodi ireguler pada pasien dengan anemia hemolitik autoimun.

Anemia Hemolitik Autoimun (AHA) merupakan gangguan hematologi yang ditandai dengan adanya produksi autoantibodi yang menyerang eritrosit melalui sistem komplemen dan sistem retikuloendotelial. Antibodi ireguler merupakan antibodi yang keberadaannya dan jenisnya tidak diketahui sebelum dilakukan tes skrining antibodi. Tujuan penelitian ini mengetahui antibodi ireguler pasien dengan AHA dan mengidentifikasi faktor – faktor yang berhubungan dengan AHA. Penelitian observasional dengan menggunakan metode *cross sectional* di UTD (Unit Transfusi Darah) RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo. Sampel penelitian sebanyak 46 sampel yang sudah dilakukan pemeriksaan golongan darah dan dengan hasil inkompatibel minor positif, autokontrol positif dan *Direct antiglobulin test* positif. Sampel tersebut kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan skrining antibodi, apabila skrining antibodi positif maka dilanjutkan dengan pemeriksaan identifikasi antibodi.

Hasil Penelitian dilakukan selama periode Desember 2022 sampai Januari 2023 diperoleh 46 sampel pasien Anemia hemolitik dan non hemolitik. Berdasarkan diagnosis dibagi menjadi anemia hemolitik 6 (13,04%), kelompok non hemolitik 40 (86,95%), tidak ada riwayat transfusi 18 sampel (39.1%), ada riwayat transfusi 28 (60.86%). Dari 46 sampel yang diteliti, skrining antibodi hasil negatif 31 sampel (67.39%) dan hasil positif 15 sampel (32%). Identifikasi antibodi hasil pemeriksaan positif sebanyak 15 sampel (32.60%) memiliki antibodi ireguler **Anti k** kecil (100%).

Terdapat sebaran antibodi ireguler pada pasien dengan anemia hemolitik autoimun dan non hemolitik autoimun dengan riwayat transfusi. Antibodi ireguler ditemukan lebih banyak pada pasien transfusi berulang, ini menunjukkan frekuensi transfusi darah berpengaruh terhadap kemungkinan terbentuknya antibodi ireguler.

**Kata Kunci:** Identifikasi antibodi, Antibodi ireguler, Anemia hemolitik, DAT

## **ABSTRACT**

Deisy Chrisanty Betah. Identification of irregular antibodies in patients with autoimmune hemolytic anemia.

Autoimmune Hemolytic Anemia (AHA) is a hematological disorder characterized by the production of autoantibodies that attack erythrocytes through the complement system and the reticuloendothelial system. Irregular antibodies are antibodies whose presence and type are not known before the antibody screening test is carried out. The purpose of this study was to determine the irregular antibodies of patients with AHA and to identify factors associated with AHA. Observational study using cross sectional method at UTD (Blood Transfusion Unit) Dr Wahidin Sudirohusodo General Hospital. The research sample consisted of 46 samples that had been examined for blood type and with positive minor incompatible results, positive autocontrol and positive Direct antiglobulin test. The sample is then followed by an antibody screening examination, if the antibody screening is positive then it is followed by an antibody identification test.

The results of the study were conducted during the period December 2022 to January 2023 and obtained 46 samples of patients with hemolytic and non-hemolytic anemia. Based on the diagnosis, it was divided into 6 (13.04%) hemolytic anemia, 40 (86.95%) non-hemolytic groups, 18 samples (39.1%) had no history of transfusion, 28 (60.86%) had a history of transfusion. Of the 46 samples studied, the antibody screening results were negative in 31 samples (67.39%) and positive results in 15 samples (32%). Identification of antibodies positive test results as many as 15 samples (32.60%) had irregular antibodies Anti small k (100%).

There is an irregular distribution of antibodies in patients with autoimmune hemolytic anemia and non-autoimmune hemolytic anemia with a history of transfusion. Irregular antibodies were found more in patients with repeated

transfusions, this shows that the frequency of blood transfusions has an effect on the possibility of the formation of irregular antibodies.

Keywords: Identification of antibodies, irregular antibodies, hemolytic anemia, DAT

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN -----	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR -----	iii
PRAKATA -----	iv
ABSTRAK -----	x
ABSTRACT -----	xi
DAFTAR ISI-----	xii
DAFTAR TABEL-----	xv
DAFTAR GAMBAR -----	xvi
DAFTAR SINGKATAN-----	vii
BAB I. PENDAHULUAN -----	1
1.1. Latar Belakang-----	1
1.2. Rumusan Masalah -----	6
1.3. Tujuan Penelitian -----	6
1.4. Manfaat Penelitian -----	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA-----	8
2.1. Anemia Hemolitik Autoimun (AHA)-----	8
2.1.1. Definisi-----	8
2.1.2. Klasifikasi -----	8
2.1.3. Patomekanisme -----	12
2.1.4. Gejala Klinis -----	18
2.1.5. Laboratorium -----	18
2.1.6. Terapi AHA -----	20
2.2. Antibodi Ireguler -----	26
2.2.1. Definisi-----	26

2.2.2. Jenis Antibodi Ireguler -----	28
2.2.3. Tipe Antibodi Ireguler -----	29
2.2.4. Identifikasi Antibodi -----	32
2.2.5. Metode Identifikasi Antibodi -----	32
BAB III. KERANGKA PENELITIAN -----	36
3.1. Kerangka Teori-----	36
3.2. Kerangka Konsep -----	37
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN -----	38
4.1. Desain Penelitian -----	38
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian-----	38
4.2.1. Lokasi Penelitian -----	38
4.2.2. Waktu Penelitian -----	38
4.3. Populasi Penelitian -----	39
4.4. Sampel Penelitian -----	39
4.5. Besaran Sampel -----	39
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi -----	40
4.7. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik -----	40
4.8. Cara Kerja -----	41
4.9. Pengolahan Data -----	50
4.10. Alur Penelitian -----	51
4.11. Definisi Operasional -----	52
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN -----	53
5.1 Hasil Penelitian -----	53
5.2 Pembahasan -----	56
5.3 Keterbatasan/Kekurangan penelitian -----	63
5.4 Resume Hasil Penelitian-----	63
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN -----	64
6.1 Simpulan -----	64

6.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA -----	65

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Anemia Hemolitik Autoimun-----	
11	
Tabel 2. Karakterisasi Golongan Darah -----	
31	
Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian -----	54
Tabel 4. Antibodi ireguler menurut umur -----	
54	
Tabel 5. Antibodi ireguler menurut jenis kelamin -----	55
Tabel 6. Antibodi ireguler menurut diagnosis -----	
55	
Tabel 7. Antibodi ireguler menurut golongan darah -----	
56	
Tabel 8. Antibodi ireguler menurut riwayat transfusi-----	
56	

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mekanisme Penghancuran Eritrosit pada <i>Warm</i> AHA	14
Gambar 2. Mekanisme Penghancuran Eritrosit pada <i>Cold</i> AHA	15
Gambar 3. Mekanisme Penghancuran Eritrosit pada <i>Paroxymal Cold Hemoglobinuria</i> (PCH) -----	16
Gambar 4. Apusan Darah Tepi AHA -----	18
Gambar 5. Kerangka Teori-----	33
Gambar 6. Kerangka Konsep -----	34
Gambar 7. Contoh Hasil Pemeriksaan Identifikasi Antibodi-----	41
Gambar 8. Contoh teknik eksklusi atau <i>rule out</i> pada tahapan interpretasi -----	42
Gambar 9. Contoh pemberian tanda pada jenis antigen yang tidak ada coretan setelah tahap <i>rule out</i> -----	43
Gambar 10. Contoh teknik inklusi-----	44
Gambar 11. <i>Rule of three</i> -----	44
Gambar 12. Alur Penelitian-----	45

## DAFTAR SINGKATAN

AIHA	: <i>AutoImmune Hemolytic Anemia</i>
HTR	: <i>Hemolytic Transfusion Reaction</i>
HDN	: <i>Hemolytic Disease of the Newborn</i>
UTD	: Unit Transfusi Darah
wAIHA	: <i>Warm AIHA</i>
cAIHA	: <i>Cold AIHA</i>
CAD	: <i>Cold Agglutinin Diseases</i>
PCH	: <i>Paroxysmal Cold Hemoglobinuria</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Eritomatous</i>
DIHA	: <i>Drug-induced Hemolytic Anemia</i>
CAS	: <i>Cold Agglutinin Syndrome (CAS)</i>
AHG	: <i>Anti Human Globulin</i>
LISS	: <i>Low Ionic Strength Solution</i>
WRC	: <i>Washed Red Cell</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Anemia Hemolitik Autoimun (AHA) atau *AutoImmune Hemolytic Anemia* (AIHA) merupakan gangguan hematologi yang ditandai dengan adanya produksi autoantibodi yang menyerang eritrosit melalui sistem komplemen dan sistem retikuloendotelial (Sarper *et al*, Kilic, Zengin, and Gel. 2011). Autoantibodi yang mengikat permukaan eritrosit dapat menyebabkan hemolysis (Aladjidi *et al* ;2011). Riset kesehatan dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 melaporkan insiden anemia di Indonesia adalah 21,7 %. Anemia hemolitik mewakili sekitar 5% dari semua anemia. Insiden AIHA berkisar 1-3 kasus per 100.000 orang per tahun, dengan prevalensi 17/100.000 orang pertahun. Angka kematian AIHA berkisar antara 20-50%, bergantung kepada penyakit yang mendasari munculnya penyakit AIHA (Zanela Aand Barcellini W,2014 ; Michel, 2011).

Diagnosis ditegakkan, berdasarkan adanya anemia hemolitik dan bukti serologi antibodi anti-eritrosit, dideteksi dengan *direct antiglobulin test* (DAT). Anemia Hemolitik Autoimun dapat berkembang secara bertahap dengan kompensasi fisiologis, atau onset yang berat disertai anemia yang mengancam jiwa. Gambaran klinis ditentukan oleh ada atau

tidaknya penyakit dasar dan komorbid, dengan tingkat dan tipe hemolisis yang

terutama tergantung pada karakteristik autoantibodi (Zanela A and Barcellini W,2014).

Dua klasifikasi umum dari AHA yaitu AHA tipe hangat (*warm*) dan AHA tipe dingin (*cold*). *Warm* dan *Cold* AHA dapat terjadi secara primer yaitu secara idiopatik dan dapat juga terjadi secara sekunder. Sekunder AHA lebih sering terjadi menyertai penyakit-penyakit tertentu seperti SLE, *Chronic Lymphotic Leukemia*, atau *Hodgkin Lymphoma* (Michalak et al., 2020). Pasien AHA sering terjadi inkompatibilitas dan adanya antibodi ireguler. Deteksi antibodi ireguler dapat dilakukan dengan skrining dan identifikasi antibody (Zanela A and Barcellini W,2014).

Penyakit hematologi ini merupakan merupakan penyakit yang jarang namun penting namun memiliki tingkat keparahan dari gejala penyakit ringan sampai berat (De Loughery,2011).

Laboratorium sebelum pemberian transfusi darah (*pretransfusion testing*) merupakan bagian yang penting dalam kegiatan transfusi. *Crossmatching* inkompatibel pada pasien merupakan ketidakcocokan pemeriksaan darah pada pasien yang terjadi bila salah satu hasil *crossmatching* mayor, minor dan autokontrol positif atau semuanya positif, darah akan dinyatakan *incompatible* dengan pasien (Ruwiyanti, 2020).

Pemeriksaan autokontrol adalah pemeriksaan reaksi antara eritrosit pasien dengan serum atau plasmanya sendiri. Bukti serologis dari

suatu autoantibodi yaitu tes antiglobulin positif dan autokontrol positif. Autokontrol positif menunjukkan adanya autoantibodi pada pasien (Das SS, Zaman RU Safi M. 2018).

Pasien dengan transfusi darah dapat ditemukan hasil uji silang serasi (*crossmatching*) inkompatibel atau tidak cocok pada autokontrol positif, sehingga akan terjadi reaksi antigen antibodi yang menimbulkan pecahnya eritrosit (hemolisis). Hasil pengujian pretransfusi dengan autokontrol positif menunjukkan adanya reaksi autoimun atau autoantibodi pada pasien (Geni L, Permana A, Widayanti W. 2019; Akbar TIS, Ritchie NK, Sari N. 2018. Prabhu R, Bhaskaran R, Shenoy V, Rema G, Sidharthan N.. 2016).

Skrining dan identifikasi antibodi merupakan salah satu pemeriksaan pra-transfusi yang rutin dilakukan untuk melengkapi tes golongan darah dan *crossmatch*. Pemeriksaan ini sangat penting dalam menentukan darah yang tepat untuk ditransfusikan kepada resipien dan mencegah terjadinya *Hemolytic Transfusion Reaction* (HTR) dan *Hemolytic Disease of the Newborn* (HDN). Hasil autokontrol positif pada pemeriksaan *crossmatch* pretransfusi merupakan penanda adanya reaksi autoimun pada pasien. Beberapa penyakit dapat menyebabkan hasil autokontrol positif pada pemeriksaan *crossmatch* (Makroo, 2009; Blaney and Howard, 2013; Trudell, 2014).

Tujuan pemeriksaan skrining antibodi adalah yang mendeteksi antibodi eritrosit selain anti-A atau anti-B. Antibodi ini disebut sebagai “*unexpected antibodies*” atau antibodi ireguler. Antibodi ini hanya ditemukan pada 0,3%-2% dari populasi manusia. Antibodi ireguler ini terdeteksi, maka pemeriksaan identifikasi antibodi harus dilakukan untuk menentukan spesifitas antibodi dan maknanya secara klinis. Antibodi eritrosit dianggap bermakna secara klinis bila antibodi tersebut dapat menyebabkan reaksi hemolisis terhadap eritrosit, misalnya anti-D yang signifikan secara klinis karena anti-D dapat berikatan dengan eritrosit yang memiliki antigen D sehingga dapat menyebabkan hemolisis (Makroo, 2009; Blaney and Howard, 2013; Trudell, 2014).

Antibodi ireguler merupakan antibodi yang keberadaan dan jenisnya tidak diketahui sebelum dilakukan tes skrining antibodi. Kategori antibodi ini mencakup sebagian besar antibodi golongan darah yang tidak termasuk sistem golongan darah ABO, seperti Rh, MNS, Duffy, dan Kidd. Tergantung pada jenis antibodi, berkembang secara alami pada pasien tetapi sebagian besar antibodi ireguler terbentuk sebagai bagian dari respon imun setelah terpapar antigen asing selama kehamilan atau transfusi. Antibodi ini dapat menyebabkan reaksi transfusi hemolitik akut dan tertunda, sehingga penting melakukan tes untuk menyaring dan mengidentifikasi antibodi ireguler sebelum transfusi (Ki Ho Ko *et al*, 2012 & Hyung Joon Kim *et al*, 2015).

Antibodi ireguler dapat menyebabkan reaksi terhadap satu atau lebih eritrosit, hal ini disebabkan karena antigen eritrosit merupakan struktur yang terletak pada membran eritrosit dan dideteksi oleh alloantibodi (Makroo R, 2018). Pasien transfusi darah harus dilakukan pemeriksaan pre-transfusi untuk menjamin kompatibilitas ABO antara darah donor dan darah pasien serta mendeteksi adanya antibodi ireguler yang dapat bereaksi dengan antigen eritrosit donor. Pasien yang sering melakukan transfusi darah dapat berisiko membentuk antibodi ireguler terhadap antigen sel darah yang dapat menyebabkan reaksi transfusi tipe lambat berupa lisisnya eritrosit yang ditandai penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan kadar bilirubin (Trudell, 2014).

Pemeriksaan identifikasi antibodi ireguler dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode tabung, metode gel (*Gel test*) dan *solid phase adherence method* (Trudell, 2014). Pemeriksaan identifikasi antibodi ireguler pada penelitian ini dilakukan dengan metode gel dengan prinsip suspensi eritrosit dan serum atau plasma dari pasien dimasukkan ke dalam *microtube* diikuti oleh proses inkubasi dan sentrifugasi. Tahap inkubasi akan memberi kesempatan antigen pada permukaan eritrosit berikatan dengan antibodi pada serum atau plasma sehingga membentuk aglutinasi. Tahap sentrifugasi, sel yang beraglutinasi kuat akan tertangkap pada bagian atas matrik gel sedangkan sel yang beraglutinasi lemah akan pindah ke bagian bawah matrik gel. Bila aglutinasi tidak

terjadi maka semua sel akan mengendap ke bagian bawah matrik gel (McCullough, 2012; Walker and Harmening, 2012 ).

Penderita AHA dengan riwayat transfusi berulang, dapat terjadi reaksi imunitas antara antigen dan antibodi karena adanya golongan darah lain atau antibodi ireguler. Untuk itu penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi antibodi ireguler pada pasien dengan AHA.

## **1.2 Rumusan Masalah**

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

**\*Bagaimana identifikasi antibodi ireguler pada pasien AHA?\***

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengidentifikasi antibodi ireguler pada pasien dengan AHA.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Diketuinya tipe–tipe antibodi ireguler dan faktor–faktor yang berpengaruh dengan AHA

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Praktis**

Memberikan informasi jenis antibodi ireguler pada pasien AHA

### **1.5.2 Manfaat Akademis**

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebuah referensi penelitian selanjutnya untuk kemajuan ilmu pengetahuan

### **1.5.3 Manfaat Institusi**

Diharapkan pemeriksaan identifikasi antibodi dapat menjadi pemeriksaan rutin bagi pasien di UTD rumah sakit.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anemia Hemolitik Autoimun (AHA)

##### 2.1.1 Definisi

Anemia Hemolitik Autoimun (AHA) merupakan gangguan hematologi yang ditandai dengan adanya produksi autoantibodi yang menyerang eritrosit melalui sistem komplemen dan sistem retikuloendotelial (Sarper *et al*, 2011). Autoantibodi yang terlibat pada AHA yaitu immunoglobulin IgG dan IgM (DeLoughery, 2013).

##### 2.1.2 Klasifikasi

Anemia hemolitik autoimun secara umum dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe berdasarkan reaktivitas suhunya, yaitu AHA tipe hangat atau *warm AIHA* (wAIHA) dan AHA tipe dingin *cold AIHA* (cAIHA). *Autoimmune Hemolytic Anemia* tipe *cold* dibagi lagi menjadi *Cold Agglutinin Diseases* (CAD) dan *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria* (PCH). Masing-masing jenis AIHA tersebut dibagi lagi menjadi sub-bagian, yaitu primer (idiopatik) dan sekunder. Idiopatik yaitu AIHA tanpa adanya hubungan dengan penyakit lain, sedangkan sekunder yaitu AIHA yang memiliki hubungan atau sebagai akibat dari adanya penyakit lain yang menyertainya seperti infeksi atau penyakit lain seperti leukemia atau *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) (King and Ness, 2005).

Anemia hemolitik autoimun juga dapat disebabkan karena penggunaan obat-obatan tertentu atau disebut dengan *drug-induced hemolytic anemia* (DIHA). Obat golongan penisilin dan sefalosporin dapat menstimulasi formasi eritrosit dengan autoantibodi. Obat-obatan yang dapat menginduksi autoantibodi eritrosit antara lain, metildopa, *procainamide*, dan *fludrabine*. Jenis ini merupakan yang paling jarang terjadi, diperkirakan sekitar 1 dari 1.000.000 orang (Reardon and Marques, 2006; Bass, Tuscano, and Tuscano, 2013).

### **1. Anemia Hemolitik Autoimun Tipe *Warm***

Anemia Hemolitik Autoimun tipe *warm* merupakan autoantibodi IgG tipe hangat dengan spesifisitas yang luas, bereaksi pada suhu 37° C dan menyebabkan hemolisis ekstravaskular. Hemolisis ekstravaskuler merupakan hemolisis yang terjadi pada RES, menyebabkan peningkatan serum bilirubin, tetapi biasanya tidak terjadi hemoglobinemia atau hemoglobinuria. Eritrosit yang dirangsang oleh IgG akan rusak dalam RES yang difagosit oleh makrofag (Christopher DH and Beth HS, 2009; Leislle E and Melody J, 2007).

### **2. *Cold agglutinin syndrome* (CAS)**

Anemia Hemolitik Autoimun tipe CAS terjadi karena adanya autoantibodi IgM tipe dingin yang menyebabkan aglutinasi eritrosit *in vitro* pada suhu dingin (4-18°C) dan hemolisis *in vivo* pada titer antibodi

yang tinggi (> 1:10.000) dan bereaksi pada suhu tidak dingin (37°C) (Christopher DH;Beth HS.2009).

### **3. *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH)***

Anemia Hemolitik Autoimun tipe PCH merupakan suatu kelainan yang terjadi oleh karena pembentukan dan aktivitas antibodi Donath-Landsteiner, antibodi IgG bifasik dengan spesifitas P. Antibodi bifasik ini terikat dengan autolog P-positif RBC pada suhu rendah dan memicu aktifitas komplemen, namun hemolisis intravaskuler tidak terjadi sampai terbentuk kompleks antigen-antibodi hangat dengan eritrosit pada suhu 37°C (Christopher DH and Beth HS.2009, Bradley C,Richard C 2002,Leislle E,Melody J, 2007).

### **4. *AHA Tipe Mixed***

Kombinasi tipe hangat dan dingin pada AHA terjadi dimana pada tes serologi ditemukan gejala tipe *warm* dan tipe *cold* dengan titer yang tinggi (lihat tabel karakteristik serologi). Antibodi tipe hangat IgG biasanya lebih patogen sehingga penanganannya seperti pada AHA tipe hangat (Christopher DH and Beth HS.2009).

### **5. *Drug-induced Autoimmune Hemolytic Anemia (DI-AHA)***

Penggunaan sejumlah obat dapat menyebabkan hemolisis. Beberapa obat terkadang memicu terbentuknya antibodi yang menyebabkan tes *Coombs* positif dengan atau tanpa hemolisis.

Kelainan DI-AHA sering dihubungkan dengan antibodi IgG dengan spesifitas Rhesus.

Beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan hemolisis karena obat yaitu hapten/penyerapan obat yang melibatkan antibodi tergantung obat, pembentukan kompleks imun serta induksi autoantibodi yang bereaksi terhadap eritrosit tanpa ada lagi obat pemicu (Sudoyo A.W dkk, 2006, John E, Marisa B, 2006).

Tabel 1. Klasifikasi Anemia Hemolitik Autoimun (Michalak et al., 2020).

WAIHA	CAIHA		MAIHA	DIIHA
	CAS	PCH		
Primary	Primary	Primary or chronic nonsyphilitic	Primary	True autoantibody
Secondary Lymphoproliferative disorders	Secondary Infections (M. pneumoniae,	Secondary Acute transient (viral infections)	Secondary	Immune complex Drug adsorption
Connective tissue diseases Solid tumors Myelodysplastic syndrome Infections (HIV, HBV, HCV)	EBM, CMV) Solid tumors	Chronic syphilitic		Nonimmunological protein adsorption

Abbreviations: WAIHA warm autoimmune hemolytic anemia; CAIHA cold autoimmune hemolytic anemia; MAIHA mixed autoimmune hemolytic anemia; M. pneumoniae Mycoplasma pneumonia; DIIHA drug-induced immune hemolytic anemia; CAS cold agglutinin syndrome; PCH paroxymal cold hemoglobinuria; HBV hepatitis B virus; HCV hepatitis C virus, Epstein-Barr virus; CMV cutomegalovirus.

### 2.1.3. Patomekanisme

Anemia Hemolitik Autoimun disebabkan oleh autoantibodi (IgG/IgM) yang berikatan dengan eritrosit dan memulai penghancuran (lisis) eritrosit. Autoantibodi dapat diproduksi karena sistem imun tidak dapat mengenali *host* atau *self-antigen* dan berkaitan dengan kegagalan sel T meregulasi sel B. Infeksi, faktor genetik, penyakit inflamatori, obat-obatan, dan penyakit limfoproliferatif juga merupakan pemicu diproduksinya autoantibodi (Chaudhary et al, 2014).

Autoantibodi yang mengikat eritrosit dengan struktur antigen yang berbeda menyebabkan terjadinya hemolisis melalui sistem komplemen (Sarpel et al, 2011). Komplemen merupakan sistem yang terdiri atas sejumlah protein yang berperan dalam pertahanan pejamu baik dalam sistem imun non spesifik maupun sistem imun spesifik. Komplemen merupakan salah satu enzim serum yang berfungsi dalam inflamasi, opsonisasi, dan kerusakan (lisis) *membrane pathogen* (Baratawijaya dan Rengganis, 2012).

Aktivasi sistem Komplemen oleh kompleks antigen antibodi menyebabkan terjadinya hemolisis. Hemolisis pada AHA terjadi di dalam atau diluar kompartemen vaskular sebagai berikut:

#### 1. Hemolisis Intravaskular

Hemolisis yang terjadi didalam kompartemen vaskuler dan melepas komponen darah kedalam plasma biasanya terjadi pada CAD dan PCH. Hemolisis ini jarang ditemui dan terjadi sebagai hasil fiksasi komplemen pada reaksi transfusi, cedera mekanik, atau faktor toksik yang ditandai dengan hemoglobinemia, hemoglobinuria, ikterus, dan hemosiderinemia (Porth and Martin 2009).

## **2. Hemolisis Ektravaskular**

Hemolisis ekstrasvaskuler terjadi di dalam fagosit mononukleus umumnya terjadi pada AHA Tipe hangat (*warm* AIHA). Eritrosit yang abnormal di fagosit oleh makrofag pada limpa. Manifestasi klinis hemolisis ekstrasvaskuler termasuk anemia, ikterus, dan ditandai splenomegali (Porth *et al* 2009).

## **3. Anemia Hemolitik Autoimun Tipe Hangat (AHA Tipe hangat)**

Anemia Hemolitik Autoimun tipe hangat merupakan kasus AHA terlibat adalah IgG, yang dapat bereaksi secara optimum pada suhu 37°C. Eritrosit yang dianggap antigen oleh IgG akan menyebabkan IgG menempel pada eritrosit dan membentuk kompleks. Protein Rhesus merupakan antigen pada eritrosit yang menjadi target sasaran IgG untuk berikatan dan membentuk kompleks (Gehrs and Friedberg, 2002).

Interaksi antara eritrosit dengan makrofag limpa dapat mengakibatkan fagositosis seluruh sel. Umumnya sebagian eritrosit

menempel pada makrofag dengan cara berikatan dengan reseptor Fc (FcR), kemudian bagian membran eritrosit diinternalisasi oleh makrofag. Rusaknya area permukaan membran menyebabkan perubahan bentuk sel (Marcus, Attias, and Tamary, 2014).

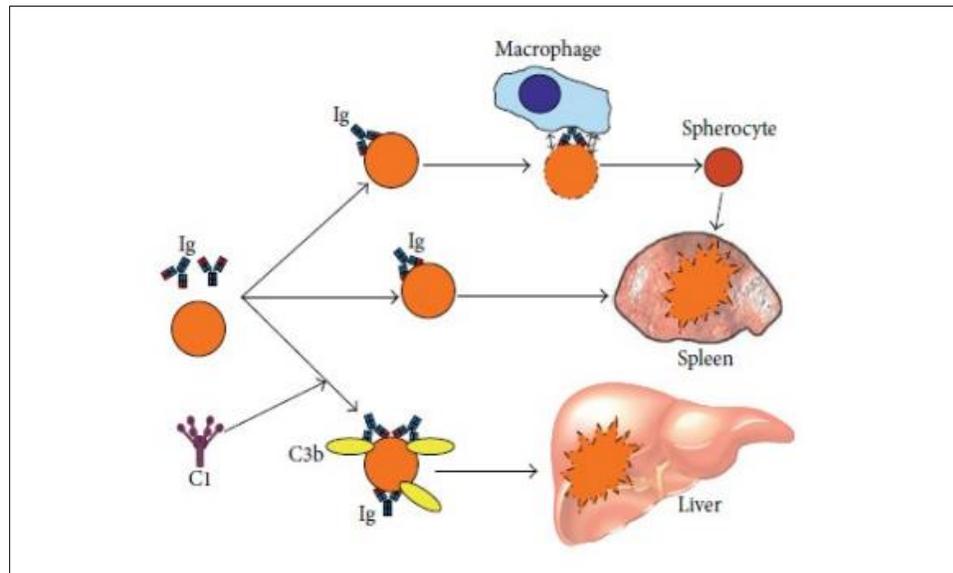
#### **4. *Fc Receptor-Mediated Immune Adherence***

Antibodi menganggap eritrosit sebagai antigen sehingga terbentuk kompleks autoantibodi dan mengaktifkan sistem komplemen. Fc reseptor (FcR) merupakan reseptor pada makrofag yang dapat membuat makrofag menempel pada kompleks IgG dan eritrosit. Makrofag memiliki protein CR1 yang merupakan ligan bagi protein komplemen C3b sehingga C3b dapat berikatan dengan kompleks dan terjadilah fagositosis. Proses fagositosis oleh limfa tersebut menyisakan sferosit, yaitu eritrosit yang memiliki ukuran lebih bulat dan warna yang padat dibandingkan eritrosit normal, serta bagian tengahnya berwarna pucat (Berentsen and Sundic, 2015).

#### **5. *Complement Mediated Hemolysis***

Eritrosit yang membentuk kompleks dengan IgG akan mengaktifkan sistem komplemen C1 kemudian terpecah menjadi C1q, C1r, dan C1s. C1qrs akan mengaktifkan C2 dan C4 yang selanjutnya mengaktivasi C3. Kemudian C3 membentuk C3b yang menempel pada kompleks antigen-

autoantibodi sehingga eritrosit menjadi lisis. Proses tersebut terjadi di liver (Brentsen and Sundic, 2015).

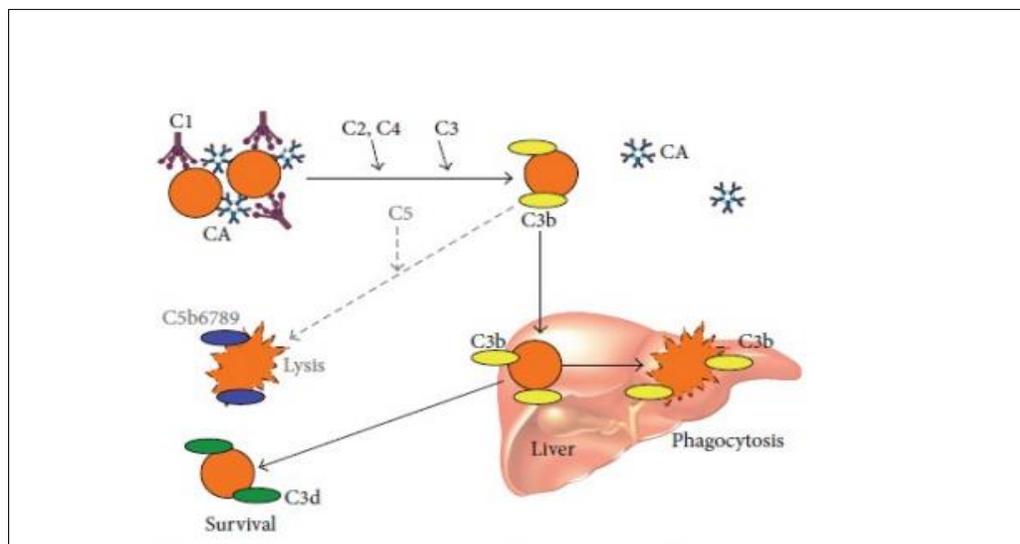


Gambar 1. Mekanisme Penghancuran Eritrosit pada AHA Tipe Hangat (Berentsen and Sundic, 2015).

## 6. Anemia Hemolitik Autoimun Tipe dingin (AHA Tipe dingin )

*Patogenesis* AHA tipe dingin diperantarai antibodi IgM yang terjadi pada suhu rendah. *Cold Autoimmune Hemolytic Anemia* biasanya berhubungan dengan sistem golongan darah dan kebanyakan spesifik pada antigen karbohidrat I. Kompleks terbentuk karena terjadi pendinginan darah pada bagian akral (bagian ujung jari tangan dan kaki) sehingga menyebabkan CA berikatan dengan sel darah merah

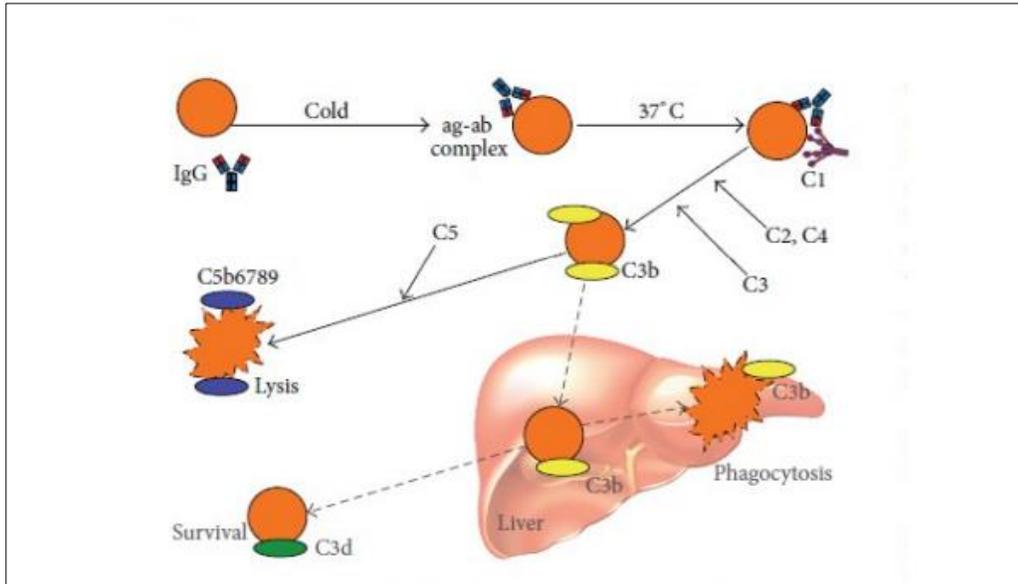
dan terjadi aglutinasi. Kompleks IgM-CA yang terikat pada antigen sel darah merah kemudian mengikat protein komplemen C1 sehingga jalur komplemen klasik lainnya teraktifasi. Kemudian C1 esterase mengaktifkan C4 dan C2, diikuti dengan aktivasi C3 konvertase dan membentuk C3a dan C3b. C3b ini lah yang akan berikatan dengan kompleks. Ketika kompleks kembali ke bagian tubuh dengan suhu normal 37°C, kompleks IgM-CA melepaskan diri dari permukaan eritrosit, sehingga memungkinkan bagi eritrosit yang teraglutinasi untuk memisahkan diri satu sama lain, sementara C3b tetap terikat dengan sel darah merah yang kemudian dibawa ke hati untuk difagosit (Marcus, Attias, Tamary, 2014).



Gambar 2. Mekanisme Penghancuran Eritrosit pada AHA tipe dingin (Berentsen and Sundic, 2015).

## 7. Paroxymal Cold Hemoglobinuria (PCH)

*Paroxymal Hemoglobinuria (PCH)* merupakan antibodi *cold-reacting* dari sub tipe IgG. Kompleks IgG pada PCH mengikat protein pada permukaan eritrosit, disebut protein P namun tidak mengaglutinasi eritrosit. Terbentuk kompleks antara antigen dengan antibodi anti - eritrosit pada suhu 4°C. Kompleks tersebut kemudian mengikata C1 pada suhu 37°C sehingga terjadi aktivasi C2 dan C4. Kemudian C3 konvertase teraktivasi dan dipecah menjadi C3a dan C3b. Kompleks



antigen-antibodi antieritrosit yang berikatan dengan C3b akan mengaktifkan C5 sehingga menyebabkan terjadinya aktivasi protein komplemen C5b, 6, 7, 8, 9 dan kemudian terjadi lisis sel (MAC) (Berentsen and Sundic, 2015).

Gambar 3. Mekanisme Penghancuran Eritrosit pada *Paroxymal Cold Hemoglobinuria* (PCH) (Berentsen and Sundic, 2015)

#### 2.1.4. Gejala Klinis

Gambaran klinis AHA tidak jauh berbeda dari kasus anemia hemolitik lainnya, yaitu pusing, pucat, kelelahan, sesak napas dan jantung berdebar. Paparan suhu dingin pada kasus *cold agglutinin* dapat menyebabkan aglutinasi eritrosit yang ditunjukkan adanya warna kebiruan pada jari kaki, jari tangan, telinga dan hidung namun warna dapat kembali lagi bila sudah tidak terpapar dingin lagi (Zeerlender, 2011).

Anemia hemolitik dapat diturunkan dari orang tua atau berkembang setelah lahir. Beberapa penyebab anemia hemolitik yang dipicu oleh faktor keturunan seperti talasemia, anemia sel sabit, Sedangkan kondisi selain faktor keturunan yang dapat menyebabkan anemia hemolitik antara lain seperti Penyakit infeksi, seperti hepatitis, infeksi virus Epstein-Barr, atau infeksi bakteri *coli* jenis tertentu, penyakit autoimun, seperti anemia hemolitik autoimun (AHA), *Sistemic Lupus Eritematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis* (RA) dan kolitis ulseratif, efek samping obat-obatan, keganasan dan adanya riwayat transfusi (Michalak, S., et al. 2020).

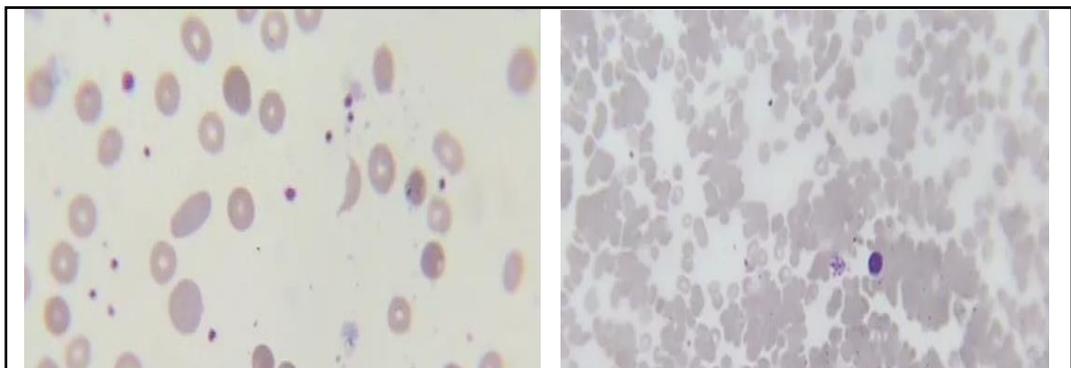
#### 2.1.5 Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada darah lengkap didapatkan anemia dan retikulositosis. Penghancuran eritrosit ditandai dengan terjadinya

peningkatan bilirubin indirek, peningkatan LDH dan penurunan kadar haptoglobin. Hemolisis intravaskular pada AHA yang berat ditemukan hemoglobinuria yang menyebabkan urin berwarna merah kecoklatan (Zulfiqar dkk, 2015).

Pemeriksaan sediaan apusan darah tepi dapat di temukan beberapa bentuk eritrosit yang bervariasi (poikilositosis) seperti sferosit dan polikromasia. Pemeriksaan apusan darah tepi harus dilakukan pada setiap kejadian anemia untuk mengevaluasi tipe dari anemia tersebut. Pada AHAI ditemukan eritrosit dengan morfologi normositik normokrom dan tanda hemolitik berupa eritrosit berinti dan sel target (Zulfiqar dkk, 2015).

*Coombs test* merupakan pemeriksaan yang digunakan sebagai standar dalam diagnosis AHA menunjukkan hasil positif. *Direct coombs test* untuk mendeteksi antibodi pada permukaan eritrosit sedangkan *indirect coombs test* mengidentifikasi antibodi anti eritrosit pada serum. Tes ini dapat digunakan untuk membedakan AHA tipe hangat dan AHA tipe dingin. Jika hasil *coombs test* menunjukkan hasil positif dengan adanya IgG atau IgM,IgG+C3d dapat dikategorikan sebagai AHA tipe hangat (*warm AIHA*) sedangkan jika hasil menunjukkan positif dengan adanya IgM,C3d maka dapat dikategorikan sebagai AHA tipe dingin (*Cold AIHA*) (Hoffman et al,2014).



Gambar 4. Apusan Darah Tepi Pada Pasien Dengan Anemia Hemolitik Autoimun (Hill A, Hill Q.2018)

### 2.1.6 Terapi

Pengobatan untuk AHA masih dalam tahap penelitian sehingga belum ada pedoman pengobatan (*treatment guidelines*) yang dipublikasikan untuk terapi AHA. Namun terdapat beberapa kajian terapi untuk kasus AHA (Lechner and Jager, 2010).

#### 1. Transfusi dan Tindakan Supportif

##### a. *Splenectomy*

*Splenectomy* merupakan suatu prosedur operasi pengangkatan limpa (Cadili and Gara, 2008). Merupakan terapi *second - line* yang paling efektif, biasanya digunakan pada pasien yang mengalami intoleran terhadap kortikosteroid. Splenektomi dapat mengurangi penghancuran eritrosit dan produksi auto-antibodi (Zanella et al, 2014).

##### b. Transfusi Darah

Transfusi eritrosit diperlukan pada pasien AHA untuk mempertahankan kadar hemoglobin, setidaknya hingga perawatan khusus memberikan respon (Permono, Sutaryo, Ugrasena, Windiastuti, dan Abdulsalam, 2005). Transfusi eritrosit bertujuan untuk mengatasi hemolisis dan memperbaiki asupan oksigen ke jaringan. Direkomendasikan untuk melakukan transfusi ketika kadar hemoglobin pasien <7 g/dL dengan target mempertahankan kadar hemoglobin antara 7-9 g/dL (Sharma, Sharma and Tyler, 2011).

Terdapat 5 jenis transfusi eritrosit, antara lain:

a) Eritrosit pekat (*Packed Red Cell*)

Digunakan untuk mengatasi keadaan anemia karena keganasan, anemia aplastik, thalasemia, anemia hemolitik, mengatasi defisiensi yang berat dengan ancaman gagal jantung atau menderita infeksi berat, serta perdarahan akut (Permono dkk, 2005).

b) Eritrosit miskin leukosit (*Leukodepleted*)

Digunakan untuk mencegah reaksi transfusi non hemolitik (panas, gatal, menggigil, dll), digunakan pada kasus transfusi berulang, menghindari potensi sensitisasi pada kasus transplantasi jaringan, dan mempunyai masa simpan yang lebih pendek (Permono dkk, 2005).

c) Eritrosit beku (*Frozen Red Packed Cell*)

Dibekukan agar eritrosit dapat disimpan lebih lama, bagi persediaan eritrosit yang jarang dijumpai (Permono dkk, 2005).

d) Eritrosit yang diradiasi (*Irradiation Blood*)

Digunakan untuk menghindari reaksi imun yang akan terjadi, radiasi bertujuan untuk menghancurkan sel limfosit yang sering menyebabkan terjadinya *graft versus host* (GVH) (Permono dkk, 2005).

e) *Washed Red Cell (WRC)*

Digunakan untuk pasien yang mengalami alergi parah atau reaksi demam berulang pada eritrosit, atau pasien dengan defisiensi IgA. WRC memiliki kandungan plasma yang lebih rendah atau hampir tidak ada (<0,5 g sisa plasma per unit) bila dibandingkan dengan PRC (Norfolk, 2013).

**c. Hindari Paparan Dingin**

Pasien dengan cAHA mengalami proses penghancuran sel darah pada kondisi suhu dingin sehingga pasien harus dijauhkan dari paparan dingin. Bila perlu, transfusi darah harus dilakukan dalam kondisi yang terkontrol pada suhu 37<sup>0</sup>C dengan menggunakan sistem pemanas (Zeerleder, 2011).

**2. Terapi Warm Anemia Hemolitik Autoimun (wAHA)**

Terapi pada wAIHA bertujuan untuk menurunkan jumlah auto-antibodi yang diproduksi atau menurunkan kemampuannya dalam menghancurkan eritrosit. Obat golongan kortikosteroid merupakan pilihan lini pertama untuk terapi AHA. Obat ini bekerja dengan menghalangi sel yang terlapisi untuk bertemu dengan IgG dan menurunkan produksi IgG baru (Reardon et al, 2006).

a. Kortikosteroid

*Obat golongan kortikosteroid merupakan first-line* untuk terapi AHA. Obat golongan steroid bekerja dengan menurunkan produksi auto-antibodi oleh sel-B. Selain itu, steroid juga menurunkan densitas reseptor Fc-gamma pada proses fagositosis di limpa. Kortikosteroid yang sering digunakan yaitu prednison dengan dosis 1-1,5 mg/kg/hari selama 1-3 minggu, kemudian dilakukan tapering dosis sesuai keadaan pasien. Untuk pasien yang mengalami hemolisis cepat atau severe anemia dapat diberikan metilprednisolon injeksi dengan dosis 250-1000 mg/hari selama 1-3 hari. Penting untuk diingat bahwa penggunaan steroid dalam jangka waktu panjang harus disertai dengan pemberian bisphosphonates, vitamin D, kalsium, dan suplemen asam folat (Zanella et al, 2014). Perlu dilakukan monitoring terhadap kadar gula dalam darah selama penggunaan steroid untuk mengetahui

adanya diabetes melitus yang disebabkan penggunaan steroid (Zeerleder, 2011).

b. Rituximab

*Rituximab (anti-CD20)* merupakan terapi *second-line* untuk pasien yang tidak dapat menerima terapi dengan kortikosteroid dan menolak atau tidak memenuhi syarat untuk dilakukan *splenectomy*. Penggunaan obat *Rituximab* kontra indikasi terhadap pasien dengan infeksi virus hepatitis B yang tidak diobati (Zanella et al, 2014). Regimen standar 375 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1, 8, 15, 22, untuk 4 dosis (Lechner et al, 2010).

c. Imunosupresan

Imunosupresan direkomendasikan sebagai pengobatan bagi pasien yang tidak dapat menerima terapi dengan kortikosteroid, rituximab, maupun *splenectomy*. Obat-obatan yang biasa digunakan seperti *azathioprine* (100-150 mg/hari) dan siklofosamid (100 mg/hari) merupakan imunosupresif yang dapat menurunkan produksi auto-antibodi. Jumlah sel darah periferal perlu dimonitoring untuk mengetahui ada atau tidaknya efek samping berupa mielosupresif. Obat imunosupresif lain seperti siklosporin atau mikofenolat mofetil (MMF) sama efektifnya pada beberapa kasus (Zeerleder, 2011). Mikofenolat mofetil diberikan dengan dosis 500 mg/hari diberikan 2 kali, setelah 2

minggu ditingkatkan menjadi 1 gram/hari diberikan 2 kali . (Howard, Hoffbr, Grant, and Mehta, 2001).

d. *Last-line*

Siklofosfamid dosis tinggi dapat digunakan sebagai pengobatan untuk pasien yang sering mengalami kekambuhan. Terapi lain yang dapat digunakan yaitu Alemtuzumab, terbukti efektif pada beberapa pasien namun memiliki toksisitas yang tinggi (Zanella et al, 2014).

### **3. Terapi Cold Anemia Hemolitik Autoimun (cAHA)**

Terapi yang paling mendasar cukup sederhana bagi pasien cAHA, yaitu dengan menjaga suhu tubuh pasien tetap hangat dengan mengenakan sarung tangan, topi, dan sepatu tertutup. Bila diperlukan transfusi dilakukan pada suhu 37°C terkontrol. Selama tindakan operasi, suhu tubuh juga harus dijaga pada 37°C. Terdapat dua percobaan terkontrol dengan hasil rituximab menunjukkan respon baik pada 40-50% kasus (Zeerleder, 2011).

Pasien *Cold* AHA yang tidak dapat menerima terapi splenektomi dan steroid, terapi yang diberikan adalah rituximab atau kombinasi rituximab dan *fludarabine* (Zanella et al, 2014).

### **4. Monitoring**

Perlu dilakukan monitoring terhadap pasien AHA karena kondisi tersebut dapat mengancam jiwa. Monitoring yang dilakukan antara lain

kadar hemoglobin, jumlah retikulosit, ukuran limpa, hemoglobinuria, kadar haptoglobin, *Coomb's test* (Zanella et al, 2014).

## **2.2 Antibodi Ireguler**

### **2.2.1 Definisi**

Antibodi ireguler adalah semua antibodi non-ABO yang terdapat dalam darah donor transfusi yang berpotensi menyebabkan hemolisis pada darah resipien. Antibodi ireguler dapat menyebabkan reaksi terhadap satu atau lebih eritrosit. Hal ini disebabkan karena antigen eritrosit merupakan struktur yang terletak pada membran eritrosit dan dideteksi oleh alloantibodi (Makro R et al, 2018; Lima PR & Destefani 2017).

Antibodi ireguler biasa ditemukan pada pasien berupa autoantibodi ataupun alloantibodi yang biasa terbentuk akibat adanya paparan terhadap antigen yang tidak dimiliki oleh pasien saat mendapatkan transfusi darah atau riwayat kehamilan sebelumnya. Pasien yang sering mendapatkan transfusi lebih berisiko membentuk sebuah antibodi ireguler akibat frekuensi atau paparan terhadap antigen eritrosit donor yang lebih sering terjadi. Antibodi ireguler yang terbentuk dari aloimunisasi yang bermakna secara klinis apabila antibodi tersebut mampu menimbulkan sebuah hemolisis (aloantibodi eritrosit), *febrile non hemolitik transfusion reactions* (aloantibodi leukosit), atau sebuah

transfusi trombosit refrakter (aloantibodi trombosit) (Ness PM, 2000; Zwaginga JJ, 2017).

Frekuensi antibodi ireguler sangat bervariasi antar populasi telah dilaporkan sekitar 2-21%. Frekuensi antibodi ireguler pada suatu kelompok pasien multitransfusi seperti pada pasien thalasemia dan sel sabit mampu mencapai 50%. Alloantibodi di akibatkan kehamilan sekitar 0,24% sedangkan karena transfusi darah kejadiannya lebih tinggi (Novelli Em, 2017).

Frekuensi antibodi ireguler eritrosit di Indonesia pada populasi umum masih belum di ketahui. Namun, untuk pasien thalasemia telah dilakukan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa frekuensi antibodi ireguler berkisar antara 8-29,5% (Merizka, 2016).

Reid M (2016) menyatakan bahwa deteksi antibodi ireguler merupakan suatu hal yang penting pada resipien hal ini dikarenakan antibodi ireguler mampu menyebabkan berbagai permasalahan contohnya dapat mengganggu pemeriksaan *crossmatch*, dapat menghambat ketersediaan produk darah, mampu menyebabkan pemborosan tenaga dan juga biaya penyediaan unit darah yang cocok, mampu memperpendek usia hidup dari eritrosit donor, dan juga berpotensi menyebabkan suatu reaksi transfusi hemolitik. Antibodi ireguler pada pasien multitransfusi mampu menyebabkan target dari transfusi tidak tercapai akibat dari

hemolisis eritrosit donor sehingga menyebabkan meningkatnya frekuensi transfusi (Chou ST, 2012).

### **2.2.2 Jenis Antibodi Ireguler**

Salah satu faktor penting yang mempengaruhi reaksi antigen-antibodi adalah karakteristik antibodi terkait suhu yang dapat mempengaruhi derajat reaksi antigen antibodi yang dibagi atas *cold antibody* atau *warm antibody*. *Cold antibody* adalah antibodi yang dapat bereaksi (menyebabkan aglutinasi eritrosit) pada suhu di bawah 37 °C, sedangkan *warm antibody* adalah antibodi yang dapat bereaksi pada suhu 37 °C atau lebih. Derajat reaksi *cold antibody* menurun pada suhu yang lebih tinggi dan begitu juga sebaliknya (Kalfa TA,2016).

*Cold antibody* merupakan antibodi poliklonal yang terdapat dalam jumlah kecil pada individu sehat dan tidak menyebabkan gangguan. Antibodi jenis ini didapatkan pada IgM. Immunoglobulin M mempunyai sifat dapat mengaktifkan komplemen dan bereaksi optimum pada suhu 20-24°C. Antibodi jenis ini dapat menyebabkan reaksi transfusi yang berbahaya, bila terjadi inkompatibilitas golongan darah ABO. *Cold autoantibody* tidak bersifat berbahaya, karena hanya aktif hingga pada suhu sekitar 25°C. Sementara itu, *warm antibody* adalah antibodi yang dapat memberikan reaksi signifikan secara klinis pada suhu 37°C. Antibodi yang lebih berperan pada *warm antibody* adalah IgG. Keberadaan *cold antibody* dan *warm antibody* ini merupakan salah satu dasar penentuan

golongan darah. Sistem golongan darah dengan sifat *cold antibody* antara lain sistem golongan darah Lewis, I, P dan MNS. Sementara itu sistem golongan darah *warm antibody* antara lain sistem golongan darah Kell, Duffy, Kidd, dan Lutheran (Lima PR, and Destefani AC.2017, Maryunis M,2014, Klein H, and Anstee D.214).

### **2.2.3 Tipe Antibodi Ireguler**

Eritrosit mempunyai banyak antigen, saat ini ada 35 sistem golongan darah yang mewakili dari 300 antigen pada permukaan eritrosit. Antibodi A dan B dari sistem golongan darah ABO merupakan antibodi alamiah, sedangkan antibodi regular yang sering terbentuk adalah dari sistem golongan darah Duffy, Kell, Kidd, MNS, P dan tipe Rh (Ningrum, N.R., 2018, Friedman, *et al* 2016, Klein, H.G and Anstee, D.J., 2014).

Antibodi Lewis (anti Lea dan Leb) umumnya merupakan bentuk dari IgM. Antibodi jenis ini biasanya terdapat pada individu dengan fenotip Le (a b). (Sacher R, dan McPherson R. 2002). Anti-P1 umumnya merupakan IgM (*cold antibody*) yang bereaksi optimal pada suhu 4°C, namun terkadang juga dapat dideteksi pada suhu 37°C dan dapat mengikat komplemen. (CAI J, and SUN H. 2020). Anti-M dan anti-N merupakan cold antibody, dengan jenis IgM yang lebih banyak dibanding IgG, dan jarang menimbulkan reaksi hemolitik.( Kalfa TA. 2016). Antibodi I (anti-I) merupakan IgM, yang juga dikenal sebagai *cold antibody* atau *cold*

*auto-antibody*, yang dapat menyebabkan penyakit autoimun hemolitik anemia (Makroo R, *et al* 2018).

Anti K dan anti k merupakan jenis antibodi IgG yang bereaksi optimal pada suhu 37°C. Antibodi ini bermakna secara klinis, karena dapat menyebabkan reaksi hemolitik yang cukup parah. (Hamilton JR. 2019). Anti-Fya dan anti-Fyb merupakan jenis antibodi IgG yang dapat terstimulasi melalui proses transfusi maupun kehamilan. Antibodi Duffy lainnya, seperti Fy3 dan Fy5 juga berasal dari reaksi transfuse (Martins ML, *et al.* 2017). Anti-Jka dan anti-Jkb umumnya merupakan jenis IgG yang dapat mengaktivasi komplemen yang distimulasi oleh proses transfusi maupun kehamilan (Powell V.2016). Anti Lua umumnya merupakan jenis antibodi IgM, sedangkan anti Lub umumnya merupakan IgG. Kedua jenis antibodi ini dilaporkan dapat menyebabkan reaksi transfusi yang tertunda. Jenis IgG pada antigen Lutheran umumnya adalah tipe reaksi lemah (Powell V. 2016).

Tabel 2. Karakteristik golongan darah (Webert KE *et al*,2014)

Golongan Darah	Kemaknaan Klinis	Kelas Antibodi	HDN	HTR
ABO				
Anti-A	Ya	IgM, beberapa IgG	Ya	Ya
Anti-B	Ya	IgM, beberapa IgG	Ya	Ya
Rhesus				
Anti-D	Ya	IgG beberapa IgM	Ya	Ya

Kell					
Anti-K	Ya	IgG; IgG jarang	Ya	Ya	Ya
Anti-k	Ya	IgG; IgG jarang	Ya	Ya	Ya
Duffy					
Fy <sup>a</sup>	Ya	IgG	Ya	Ya	Ya
Fy <sup>b</sup>	Ya	IgG	Ya	Ya	Ya
Kidd					
Jk <sup>a</sup>	Ya	IgG; IgM jarang	Ya	Ya	Ya
Jk <sup>b</sup>	Ya	IgG; IgM jarang	Ya	Ya	Ya
MNS					
Anti-M	Ya	IgG beberapa IgM	Tidak banyak	Tidak banyak	Tidak banyak
Anti-N	Ya	IgM, IgG jarang	Jarang	Jarang	Jarang
Anti-S	Ya	IgG beberapa IgM	Ya	Ya	Ya
Anti-s	Ya	IgG, IgM jarang	Ya	Ya	Ya
P					
P1	Jarang	IgM; jarang IgG	Tidak	Jarang	Jarang
Lutheran					
Lu <sup>a</sup>	Kadang-kadang	IgM beberapa IgG	Ringan	Tidak	Tidak
Lu <sup>b</sup>	Kadang-kadang	IgG beberapa IgM	Ringan	Tidak	Tidak
Lewis					
Le <sup>a</sup>	Kadang-kadang	IgM	Tidak	Jarang	Jarang
Le <sup>b</sup>	Kadang-kadang	IgM	Tidak	Jarang	Jarang
Chido/Rodgers					
Ch	Tidak	IgG	Tidak	Tidak	Tidak
Rg	Tidak	IgG	Tidak	Tidak	Tidak

Keterangan: HDN: *hemolytic disease of the newborn*; HTR: *hemolytic transfusion reaction*

## 2.2.4 Identifikasi Antibodi

Identifikasi antibodi merupakan metode pemeriksaan untuk mendeteksi adanya antibodi ireguler terhadap eritrosit di dalam plasma pasien. Pasien yang sering melakukan transfusi darah dapat berisiko membentuk antibodi ireguler terhadap antigen sel darah yang dapat menyebabkan reaksi transfusi tipe lambat berupa lisisnya eritrosit pada

transfusi, selanjutnya dengan ditandai penurunan hemoglobin dan peningkatan kadar bilirubin (Trudell,2014).

### **2.2.5 Metode Identifikasi Antibodi**

Identifikasi antibodi dilakukan di Unit Transfusi Darah (UTD) atau di Bank Darah Rumah Sakit (BDRS). Identifikasi antibodi dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu dengan metode tabung, metode gel, dan *solid phase adherence method*. Pemeriksaan yang menggunakan metode gel dan *solid phase adherence method* membutuhkan sentrifus dan inkubator khusus yang kompatibel dengan *plastic card* dan *microtiter wells* (Trudell,2014).

Pemeriksaan identifikasi antibodi ireguler dapat periksakan dengan beberapa metode yaitu metode tabung , metode gel (*Gel test*) dan *solid phase adherence method* (Trudell, 2014). Pada metode gel pemeriksaan dilakukan pada microtube yang sudah diisi dengan dextran acrylamide gel. Sel panel yang digunakan pada metode gel sama dengan metode tabung. Pada metode solid phase adherence antigen eritrosit sudah dilapisi pada microtiter wells. Pemeriksaan identifikasi antibodi adalah pemeriksaan lanjutan bila pada tahap skrining antibodi didapatkan hasil positif. Identifikasi antibodi dilakukan dengan mereaksikan serum pasien dengan minimal 10 set sel skrining yang sudah diketahui kandungan antigennya yang disebut panel antibodi. Setiap sel panel sudah diketahui tipe antigennya (ditampilkan pada antigram). Hasil positif (+) menunjukkan

adanya antibodi dan (0) menunjukkan tidak adanya antibodi. Sel panel terdiri dari 11 suspensi sel golongan darah O 3% yang dikumpulkan dari donor yang berbeda. Sel - sel ini membawa jumlah maksimum antigen yaitu : D, C, c, e, K,k, Fya, Fyb, S, s, Jka, Jkb, P, Lea, Leb, Lua dan Lub (Trudell,2014, Mulyantari N.K,2016, UTD 2014, PERMENKES 2015).

### **1. Metode Tabung**

Identifikasi antibodi dilakukan dalam tiga fase yaitu fase medium salin (*Immediates Spin*), fase enzim (pada suhu 37°C) dan fase *Anti Human Globulin* (AHG). Reaksi positif pada setiap fase menunjukkan adanya aloantibodi atau autoantibodi dalam serum. Fase salin akan mengidentifikasi *cold antibodies* (anti-M, anti-N, anti-Lea , anti-Leb , anti-P). Fase enzim akan mendeteksi anti-Rh, Lewis dan Kidd. Fase AHG mengidentifikasi antibodi jenis IgG dan komplemen (Trudell,2014, Mulyantari N.K).

### **2. Metode Gel**

Pada pemeriksaan skrining dan identifikasi antibodi dengan metode gel, prosedur pemeriksaan dilakukan pada *microtube* yang sudah diisi dengan *dextran acrylamide gel*. Sel panel yang digunakan pada metode gel sama dengan metode tabung tetapi sel disuspensi dalam medium *Low Ionic Strength Solution* (LISS) pada konsentrasi 0,8%. Dengan teknik ini, sel panel dan serum atau plasma pasien

ditambahkan pada sumuran *microtube* yang sudah mengandung gel. Satu *plastic card* terdiri dari 6 sumuran/gel *microtube*. Setelah penambahan sel panel dan serum atau plasma pasien, *plastic card* diinkubasi pada suhu 37 °C selama 15 menit sampai 1 jam. Selanjutnya lakukan sentrifugasi selama 10 menit.

Selama sentrifugasi, suspensi eritrosit akan turun dan mengendap di dasar gel. Gel mengandung anti-IgG. Jika sensitisasi terjadi, anti-IgG akan bereaksi dengan antibodi yang menyelimuti eritrosit sehingga menghasilkan aglutinasi. Aglutinasi yang terjadi akan terjebak di permukaan gel. Semakin besar derajat aglutinasi maka semakin banyak sel yang terjebak dipermukaan gel. Bila aglutinasi tidak terjadi semua sel akan turun melewati gel dan mengendap di bagian bawah yang menandakan hasil negatif (Trudell,2014, Mulyantari N.K.).

### **3. *Solid phase adherence method***

Pada metode ini antigen eritrosit sudah dilapisi pada mikrotiter *wells*. Serum atau plasma pasien ditambahkan pada masing-masing sumuran bersama LISS. Dilanjutkan dengan inkubasi pada suhu 37°C untuk memberi kesempatan antibodi bereaksi dengan antigen. *Microtiter wells* kemudian dicuci untuk menghilangkan antibodi yang tidak terikat. Berbeda dari reagen AHG tradisional, indikator eritrosit sudah dilapisi dengan anti-IgG. Sumuran kemudian disentrifugasi selama beberapa menit. Jika sensitisasi terjadi, indikator sel akan bereaksi dengan

antibodi yang berikatan dengan antigen yang telah dilapisi pada *Microtiter wells*, sehingga membentuk pola menyebar di dalam sumur

(Trudell,2014;

Mulyantari

N.K