

**KARAKTERISTIK PASIEN ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN DAN
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT AGLUTINASI ANTIBODI
IMUNOGLOBULIN G DAN KOMPLEMEN C3d
DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR**

***CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE
HEMOLYTIC ANEMIA AND ITS RELATION WITH THE DEGREE
OF AGGLUTINATION OF IMMUNOGLOBULIN G ANTIBODIES
AND C3D COMPLEMENT AT Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO
HOSPITAL, MAKASSAR***

**AGNES THERESIA MOTULO
C085192001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



**KARAKTERISTIK PASIEN ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN DAN
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT AGLUTINASI ANTIBODI
IMUNOGLOBULIN G DAN KOMPLEMEN C3d
DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelas spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

AGNES THERESIA MOTULO

C085192001

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
AKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



TESIS

KARAKTERISTIK PASIEN ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN DAN HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT AGLUTINASI ANTIBODI IMUNOGLOBULIN G DAN KOMPLEMEN C3d DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

AGNES THERESIA MOTULO
NIM: C085192001

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 13 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K)
NIP. 19680103 199712 2 001

dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19731208 200212 2 005

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Sp.PK(K), Ph.D
99802 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD,KGH,Sp.GK,FINASIM
NIP.19680530-199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Karakteristik Pasien Anemia Hemolitik Autoimun dan Hubungannya dengan Derajat Aglutinasi Antibodi Imunoglobulin G dan Komplemen C3d di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Oktober 2023



METERAI
TEMPEL
37AKX704271691

Agnes Theresia Motulo
NIM C085192001



Ucapan Terima Kasih

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“KARAKTERISTIK PASIEN ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN DAN HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT AGLUTINASI ANTIBODI IMUNOGLOBULIN G DAN KOMPLEMEN C3d DI RSUP dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Rachmawati Adiputri 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 Patellongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM 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 ujian akhir penelitian ini.

Penulis juga 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, Sp.PK(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), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland D.N Pakasi, Sp.PK(K) yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu dengan penuh ketulusan hati dan memberi asukan selama penulis menjalani pendidikan.



4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik, dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan serta motivasi kepada penulis.
 5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberi arahan, nasehat, semangat dan motivasi kepada penulis.
 6. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS periode tahun 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat dan semangat, serta mendorong penulis agar lebih maju.
 7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru yang bijaksana, senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
 8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi FK UNHAS periode 2018-2021 juga sebagai Dokter Pembimbing Akademik penulis, Dr. dr. Rachmawati Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K), guru sekaligus orang tua yang senantiasa mendampingi, memberi bimbingan, nasehat dan semangat, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
 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, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta staf dan Direktur RSUD Wakatobi beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
 12. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
- seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.



14. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan Kreatinin: dr. Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar, dr. Nefie Ilona Nurue, dr. Fauziah, dr. Budi Parabang, dr. Ellen Kurniawati Tungka, dr. Nurul Afiah, dr. Verliyanti, dr. Nanda Amelia dan dr. Linda Mayliana, 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 PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
16. Tim Admin Program Studi Ilmu Patologi Klinik, Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH dan Indriaty S. Launtina, S.Si 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 saya kepada kedua orang tua saya tercinta, papa (Alm) Youce Wellem Motulo dan mama Yuliati Anggen, Ayah dan Ibu Mertua saya tercinta Riklof J. Gagola dan Albina Gumansalangi atas perhatian, pengorbanan, kasih sayang dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis.

Terima kasih yang tulus kepada suami tercinta, Bobby Ficher Gagola, ST dan anak-anak terkasih Hanniel Stevanus Gagola dan Aarron Eythan Gagola yang selalu mendoakan, memberikan kasih sayang dan semangat, kesabaran dan pengertian selama penulis menempuh pendidikan.

Terima kasih kepada kakak-kakak saya, Shierly Fransiska Motulo, S.Pd dan Yoshihiro Kondo, dr. Yosis Yohannes Motulo, Sp.BTKV(K)VE dan dr. Intan Halim serta keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril dan ecara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, kan penulis menghaturkan permohonan maaf 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, Oktober 2023



Agnes Theresia Motulo



ABSTRAK

AGNES THERESIA MOTULO. **Karakteristik Pasien Anemia Hemolitik Autoimun dan Hubungannya dengan Derajat Aglutinasi Antibodi Imunoglobulin G dan Komplemen C3d di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar** (dibimbing oleh Rachmawati Muhiddin dan Raehana Samad)

Anemia Hemolitik Autoimun (AHA) adalah kondisi klinis dengan karakteristik adanya proses destruksi eritrosit oleh reaksi autoantibodi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien AHA dan hubungannya dengan derajat aglutinasi antibodi Imunoglobulin G (IgG) dan komplemen C3d. Penelitian observasional dengan desain *cross sectional* ini menggunakan 96 subyek penelitian. Pemeriksaan Antibodi IgG dan C3d menggunakan DAT monospesifik metode Gel. Hasil penelitian didapatkan karakteristik pasien AHA lebih banyak pada laki-laki (56,3%), kelompok umur dewasa (61,5%), golongan darah O (36,5%) dan anemia berat (66,7%). Klasifikasi AHA terbanyak pada AHA tipe hangat (78,1%), dengan derajat aglutinasi IgG paling banyak adalah 2+ (57,9%) dan derajat aglutinasi komplemen C3d adalah 2+ (38,1%). Kelompok diagnosis terbanyak pada penyakit degeneratif (26,0%). Terdapat hubungan antara derajat aglutinasi IgG dengan karakteristik jenis kelamin (OR 4,583), golongan darah, MCV dan kelompok diagnosis ($p < 0,05$) dan terdapat hubungan antara derajat aglutinasi komplemen C3d dengan karakteristik MCV dan kelompok diagnosis ($p < 0,05$). Jenis kelamin dapat membantu mengidentifikasi faktor resiko yang berhubungan pada penyakit AHA.

Kata kunci : Anemia Hemolitik Autoimun, IgG, C3d



ABSTRACT

AGNES THERESIA MOTULO. **Characteristics Of Patients With Autoimmune Hemolytic Anemia and Its Relation with The Degree of Agglutination Of Immunoglobulin G Antibodies And C3d Complement at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar** (Supervised by Rachmawati Muhiddin and Raehana Samad)

Autoimmune Hemolytic Anemia (AHA) is a clinical condition characterized by the process of erythrocyte destruction by autoantibody reactions. This study aims to determine the characteristics of AHA patients and its relation with the degree of agglutination of Immunoglobulin G (IgG) antibodies and C3d complement. This observational study with a cross sectional design used 96 subjects. IgG and C3d antibody examination using monospecific DAT gel method. The results showed that the characteristics of AHA patients were more in men (56.3%), adult age group (61.5%), blood type O (36.5%) and severe anemia (66.7%). AHA classification is mostly in warm type AHA (78.1%), with the most IgG agglutination degree being 2+ (57.9%) and complement C3d agglutination degree being 2+ (38.1%). The most common diagnosis group was degenerative disease (26.0%). There was an association between the degree of IgG agglutination and the characteristics of gender (OR 4.583), blood type, MCV and diagnosis group ($p < 0.05$) and there was an association between the degree of C3d complement agglutination and the characteristics of MCV and diagnosis group ($p < 0.05$). Gender can help identify associated risk factor in AHA disease.

Keywords: Autoimmune Hemolytic Anemia, IgG, C3d



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Anemia Hemolitik Autoimun (AHA)	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3. Etiologi	5
sifikasi	5
ogenesis	7
gnosis	12



2.1.7. Pemeriksaan laboratorium	13
2.1.8. Tatalaksana	17
2.2. Antibodi Immunoglobulin G	19
2.2.1 Definisi	19
2.2.2 Struktur Immunoglobulin G	20
2.2.3 Peran Immunoglobulin G dalam patogenesis AHA	21
2.3. Komplemen	22
2.3.1 Definisi	22
2.3.2 Bagian komplemen	22
2.3.3 Aktivasi dan peran komplemen dalam AHA	22
2.4. <i>Direct Antiglobulin Test</i>	24
2.4.1 Definisi	24
2.4.2 Prinsip tes	25
2.5. Kerangka Teori	27
2.6. Kerangka Konsep	28
BAB III. METODE PENELITIAN	29
3.1. Desain Penelitian	29
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	29
3.3. Populasi Penelitian	29
3.4. Sampel Penelitian	29
3.5. Perkiraan Besar Sampel	30
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30
3.7. Izin Subyek Penelitian dan Kelayakan Etik	31
3.7.1. Kerja	31
3.7.2. Lokasi pasien	31
3.7.3. Cara penelitian	31



	Halaman
3.8.3 Prosedur tes laboratorium	32
3.9. Pengolahan Data	35
3.10. Skema Alur Penelitian	36
3.11. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	37
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1. Hasil Penelitian	41
4.2. Pembahasan.....	46
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1. Kesimpulan	51
5.2. Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Karakteristik pemeriksaan serologis pada AHA	17
2. Autoantibodi eritrosit spesifik pada AHA.....	21
3. Interpretasi dasar hasil DAT.....	26
4. Skor kekuatan reaksi	34
5. Klasifikasi derajat anemia menurut WHO	39
6. Karakteristik subyek penelitian	42
7. Korelasi karakteristik pasien AHA dengan derajat aglutinasi IgG	43
8. Korelasi karakteristik pasien AHA dengan derajat aglutinasi C3d	44
9. Analisis regresi logistik berganda karakteristik pasien AHA dengan derajat Aglutinasi IgG	45
10. Analisis regresi logistik berganda karakteristik pasien AHA dengan derajat Aglutinasi C3d	45



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Patogenesis AHA	8
2. Mekanisme penghancuran eritrosit pada AHA tipe hangat	9
3. Mekanisme penghancuran eritrosit pada <i>Cold Agglutinin Disease</i>	10
4. Mekanisme penghancuran eritrosit pada <i>Paroxysmal Cold Hemoglobinuria</i>	11
5. Skema diagnosis Anemia Hemolitik Autoimun	13
6. Apusan darah tepi pada pasien AHA.....	14
7. Prinsip pemeriksaan DAT pada AHA	16
8. Struktur dasar molekul imunoglobulin	20
9. Kaskade komplemen.....	24
10.Prinsip kerja metode gel	25
11.Kerangka Teori	27
12. Kerangka Konsep	28
13. Alat dan Bahan	33
14. Skor kekuatan reaksi metode gel	34
15. Skema Alur Penelitian.....	36



DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
AHA	Anemia Hemolitik Anemia
DAT	Direct Antiglobulin Test
AHG	<i>Anti Human Globulin</i>
Ig	Imunoglobulin
C3d	Complement 3d
UTDRS	Unit Transfusi Darah Rumah Sakit
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
dr	dokter
CAD	Cold Agglutinin Disease
PCH	Paroksismal Cold Hemoglobinuria
DIHA	Drug induced hemolytic anemia
SLE	Systemic lupus eritematosus
MAC	Membrane Attack Complex
ADCC	Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity
CPI	Check point inhibitors
APC	Antigen Presenting Cells
Th	T helper
IL	Interleukin
TGF- β	Transforming growth factor beta
Fc	Fragment crystallizable
Fab	Fragment antigen binding
CA	Cold Agglutinins
LISS	Low ionic strength solution
PRC	Packed Red Cell
Hb	Hemoglobin
g/dL	Gram/ desiliter
pg	pikogram
mg	miligram
mL	mililiter
°C	Derajat celcius
μ L	mikroliter



Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
AK	Autokontrol
IAT	Indirect antiglobulin test
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid
LDH	Laktat dehidrogenase
fL	fentoliter
IFN- γ	Interferon gamma
Treg	T-regulatory
Rh	Rhesus
RNA	Ribonucleic Acid
μ L	mikroliter
B	<i>koefisien beta</i>
OR	<i>odd ratio</i>
95% CI	<i>95% confidence interval</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anemia Hemolitik Autoimun (AHA) atau *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AIHA) merupakan suatu kondisi klinis dengan karakteristik adanya proses destruksi eritrosit/hemolisis yang diakibatkan oleh reaksi autoantibodi yang menyerang eritrosit pasien itu sendiri. Insiden AHA diperkirakan 1-3 kasus per 100.000/tahun dengan angka kematian mencapai 4% (Barcellini *et al.*, 2020).

Klasifikasi AHA berdasarkan karakteristik reaktivitas suhu saat autoantibodi berikatan dengan eritrosit pasien secara *in vivo* terbagi ke dalam tiga tipe yaitu AHA tipe hangat, AHA tipe dingin dan AHA tipe campuran. Menurut etiologinya AHA dapat dibagi menjadi primer dan sekunder (Tormey, 2022).

Diagnosis AHA ditegakkan berdasarkan adanya anemia hemolitik dan bukti serologi antibodi anti-eritrosit yang dapat dideteksi dengan *Direct Antiglobulin Test* (DAT) (Packman, 2016). Tes antiglobulin adalah pemeriksaan untuk mendeteksi adanya antibodi atau komplemen yang tersensitisasi pada membran eritrosit dengan menggunakan *anti human globulin* (AHG) untuk membentuk reaksi aglutinasi yang terlihat. Ada dua jenis reagen AHG yaitu reagen polispesifik dan monospesifik. Reagen polispesifik yang terutama mengandung komponen antibodi Immunoglobulin G (IgG) dan anti komplemen. Reagen monospesifik hanya mengandung satu komponen antibodi IgG atau anti komplemen C3d (Wang *et al.*, 2021).

Hubungan DAT dengan kondisi klinis yang berbeda telah dikemukakan dalam beberapa penelitian. Das *et al* (2009) mengemukakan adanya korelasi antara hemolisis *in vivo* dan kekuatan DAT serta jenis imunoglobulin dan atau komplemen yang tersensitisasi pada eritrosit (Das, Nityanand and Chaudhary, 2009). Kavitha G (2021) mengemukakan terdapat hubungan yang kuat antara terparahan hemolisis dan kekuatan DAT (Kavitha G, Latha B and dran Hamsavardhini, 2021). Rajabto *et al* (2017) dalam penelitiannya pulasi di RSUP dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta, mengemukakan s pasien AHA adalah AHA tipe hangat (92%) (Rajabto, Atmakusuma and



Setiati, 2017). Penelitian mengenai analisis antibodi ireguler pada reaksi inkompatibel darah transfusi di Makassar sudah pernah dilakukan, dimana sebagian besar kejadian inkompatibel golongan darah disebabkan bukan karena adanya antibodi ireguler, hanya sekitar 10% inkompatibel terjadi akibat antibodi ireguler diantaranya anti E (4,29%), anti CDEd (1,42%) (Diyana *et al.*, 2020).

Transfusi darah untuk pasien AHA merupakan tantangan. Pasien AHA yang membutuhkan transfusi darah sering kali memiliki hasil pemeriksaan uji silang serasi inkompatibel dengan DAT polispesifik positif dan autokontrol positif, sehingga kesulitan mendapatkan donor darah yang sesuai (Chen *et al.*, 2020). Identifikasi kandungan antibodi IgG dan atau komplemen C3d pada eritrosit yang tersensitisasi secara *in vivo* dapat memberikan gambaran klasifikasi AHA, baik itu AHA tipe hangat, AHA tipe dingin dan AHA tipe campuran sehingga tatalaksana pasien dapat lebih optimal. Identifikasi tersebut dapat dilakukan dengan pemeriksaan DAT monospesifik. Pemeriksaan DAT monospesifik pada pasien AHA belum pernah dilakukan di UTD RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut : Bagaimana karakteristik pasien anemia hemolitik autoimun di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dan bagaimana hubungannya dengan derajat aglutinasi antibodi Imunoglobulin G (IgG) dan komplemen C3d.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui karakteristik pasien anemia hemolitik autoimun di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.



Tujuan khusus

Menilai derajat aglutinasi antibodi imunoglobulin G (IgG) dan komplemen C3d.

- 1.3.2.2 Menentukan kelompok derajat aglutinasi lemah dan kuat pada antibodi IgG dan komplemen C3d.
- 1.3.2.3 Mengetahui hubungan antara karakteristik AHA dan derajat aglutinasi antibodi IgG dan komplemen C3d.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat praktis

- 1.4.1.1 Memberikan informasi karakteristik pasien AHA di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar
- 1.4.1.2 Mengetahui gambaran derajat aglutinasi antibodi IgG dan C3d pada pasien AHA.
- 1.4.1.3 Menentukan pemeriksaan lanjutan yaitu identifikasi antibodi ireguler pada pasien AHA dengan IgG positif.

1.4.2 Manfaat akademis

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

1.4.3 Manfaat institusi

- 1.4.3.1 Diharapkan pemeriksaan DAT monospesifik IgG dan C3d dapat menjadi pemeriksaan rutin bagi pasien di Unit Transfusi Darah Rumah Sakit (UTDRS).
- 1.4.3.2 Diharapkan pemeriksaan lanjutan skrining antibodi ireguler dapat menjadi pemeriksaan rutin dalam pelayanan darah di UTDRS Dr. Wahidin Sudirohusodo guna mendapatkan kemungkinan donor darah yang kompatibel untuk pasien AHA sehingga manajemen terapi lebih optimal.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anemia Hemolitik Autoimun

2.1.1 Definisi

Anemia Hemolitik Autoimun (AHA) atau *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AIHA) merupakan gangguan hematologi yang ditandai dengan kelangsungan hidup eritrosit yang lebih pendek dan adanya autoantibodi yang ditujukan terhadap eritrosit pasien itu sendiri (Packman, 2016).

2.1.2 Epidemiologi

Anemia hemolitik autoimun merupakan penyakit yang jarang ditemukan dengan perkiraan insiden 1-3 kasus per 100.000 penduduk pada populasi umum pertahun. Penyakit ini dapat terjadi pada semua umur, lebih sering pada umur diatas 40 tahun (Michel Marc, 2020).

Insiden AHA tipe hangat sekitar 80-90% dari semua kasus AHA dan 65% dari pasien AHA tipe hangat adalah perempuan. Insiden AHA tipe dingin sekitar 10-20% dari semua kasus AHA. Angka kejadiannya sekitar 14 kasus per 1 juta populasi per tahun, lebih sering mengenai perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Jenis AHA tipe *paroxysmal cold hemoglobinuria* (PCH) pada umumnya terjadi pada anak-anak dan insidennya sekitar 2-5% dari semua kasus AHA, sedangkan insiden *drug-induced immune hemolytic anemia*, angka kejadiannya sekitar 1 kasus per 1 juta populasi dan sebagian besar disebabkan obat-obatan sefalosporin generasi kedua dan ketiga dan ceftriaxone (Packman, 2016). Berdasarkan penyebabnya, AHA primer atau idiopatik terjadi pada 50% kasus AHA, sedangkan AHA sekunder terjadi pada 50% kasus AHA lainnya akibat keganasan, penyakit autoimun atau infeksi (Larkin, Delaney and Fontaine, 2020).

riset kesehatan dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 melaporkan anemia di Indonesia adalah 21,7%. Anemia hemolitik mewakili sekitar 5% ja anemia (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013).



2.1.3 Etiologi

Etiologi autoantibodi eritrosit pada AHA belum dipahami sepenuhnya. Penyakit ini dipengaruhi oleh kondisi multifaktorial yaitu faktor genetik, imunologi, dan lingkungan yang berperan terhadap perkembangan penyakit. Faktor resiko terjadinya AHA antara lain genetik, imunodefisiensi, infeksi, neoplasma padat dan hematologi. Faktor risiko diatas dapat berkontribusi pada gangguan toleransi imun dan memicu pembentukan autoantibodi pada eritrosit yang dapat menyebabkan hemolisis (Barcellini, Giannotta and Fattizzo, 2020).

Mekanisme pembentukan autoantibodi pada AHA bervariasi, paling sering dikaitkan dengan disregulasi respon imun humoral normal yang mengakibatkan hilangnya toleransi terhadap antigen eritrosit sendiri. Mekanisme kerusakan toleransi sel B dapat disebabkan oleh *mimikri molekuler*, *lack of deletion* dari sel B autoreaktif, atau aktivasi sel T dan/atau sel B poliklonal. Salah satu dari mekanisme tersebut dapat dipicu oleh gangguan limfoproliferatif, infeksi, pengobatan, atau mungkin idiopatik (Larkin, Delaney and Fontaine, 2020).

2.1.4 Klasifikasi

Berdasarkan reaktivitas suhu dari autoantibodi yang terkait, AHA dapat diklasifikasikan menjadi AHA tipe hangat dan AHA tipe dingin. Anemia hemolitik autoimun tipe hangat disebabkan oleh autoantibodi yang berikatan dengan eritrosit pada suhu 37°C, berasal dari kelas IgG sedangkan AHA tipe dingin disebabkan oleh reaktivitas pada suhu dibawah 37°C. Anemia hemolitik autoimun tipe dingin dibagi menjadi *Cold Agglutinin Disease (CAD)* yang dimediasi oleh autoantibodi IgM, dan *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH)* yang dimediasi oleh autoantibodi IgG (Tormey, 2022).

Masing-masing jenis AHA tersebut dikelompokkan lagi berdasarkan ada atau tidak adanya hubungan dengan penyakit lain. Anemia hemolitik autoimun primer atau idiopatik apabila tidak ada hubungan dengan penyakit lain. Anemia hemolitik autoimun sekunder apabila memiliki hubungan atau sebagai akibat dari penyakit lain yang menyertainya (Packman, 2016). Anemia hemolitik autoimun juga dapat disebabkan oleh karena penggunaan obat-obatan tertentu atau disebut dengan *drug-induced hemolytic anemia (DIHA)* (Tormey, 2022).



Klasifikasi AHA adalah sebagai berikut (Packman, 2016) :

I. Anemia hemolitik autoimun tipe hangat :

A. Primer atau idiopatik

B. Sekunder

1. Terkait dengan *lymphoproliferative disorders* : *Hodgkin lymphoma*
2. Terkait autoimun / *connective tissue disorder* : *systemic lupus eritematosus* (SLE)
3. Terkait keganasan non limfoid tertentu : tumor ovarium
4. Terkait dengan penyakit inflamasi kronis tertentu : kolitis ulseratif

II. Anemia hemolitik autoimun tipe dingin :

A. Dimediasi oleh aglutinin dingin

1. *Idiopathic (primary) chronic cold agglutinin disease* (biasanya terkait dengan *clonal B-lymphocyte proliferation*)
2. *Secondary cold agglutinin hemolytic anemia*
 - a. Pasca infeksi (misalnya *Mycoplasma pneumoniae* atau *infectious mononukleosis*)
 - b. Terkait dengan *malignant B-cell lymphoproliferative disorder*.

B. Dimediasi oleh hemolisin dingin

1. Paroxysmal cold hemoglobinuria idiopatik (primer)
2. Sekunder
 - a. Anemia hemolitik Donath-Landsteiner, biasanya berhubungan dengan sindrom virus akut pada anak-anak (relatif umum)
 - b. Sifilis kongenital/tersier pada orang dewasa (sangat jarang)

III. Campuran autoantibodi dingin dan hangat

A. Anemia hemolitik autoimun campuran primer atau idiopatik

B. Anemia hemolitik autoimun campuran sekunder

1. Terkait dengan gangguan reumatik, terutama SLE

IV. Anemia hemolitik imun terhadap obat

4. *Drug adsorption mechanism*
3. *Immune complex mechanism*
- C. *Autoimmune induction mechanism*

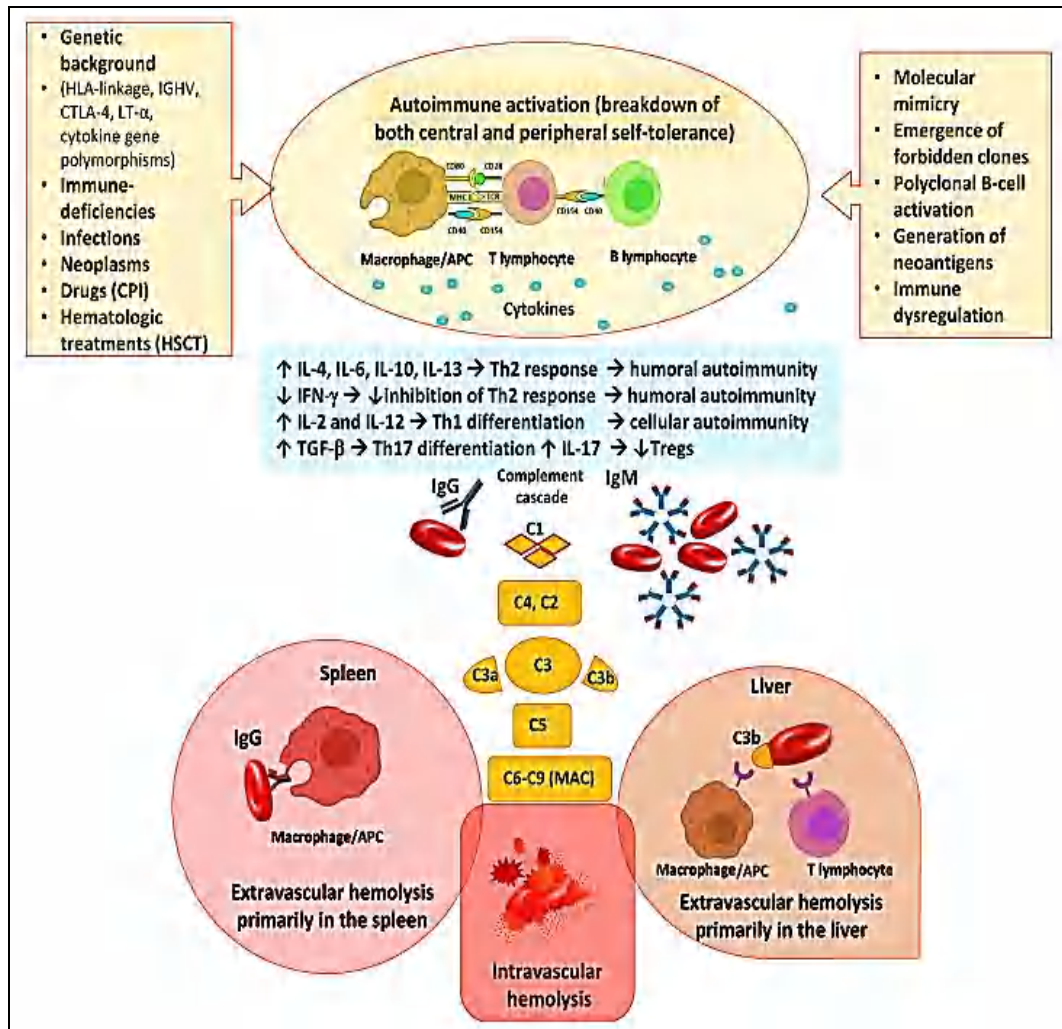


2.1.5 Patogenesis

Eritrosit memiliki rentang hidup rata-rata 120 hari. Hemolisis didefinisikan sebagai penurunan kelangsungan hidup eritrosit. Bila hemolisis tidak dapat dikompensasi oleh peningkatan produksi eritrosit, maka pasien mengalami anemia hemolitik (Kalfa, 2016). Pola destruksi eritrosit dan beratnya hemolisis tergantung pada kelas antibodi imunoglobulin yang terlibat serta aktivitas retikuloendotelial (Barros, Langhi Jr and Bordin, 2017).

Mekanisme utama yang berperan pada gangguan toleransi imun pada AHA adalah *melocular mimicry*, *forbidden clones*, dan aktivasi sel B poliklonal. Selain itu obat-obatan dan terapi keganasan hematologi seperti *checkpoint inhibitors* (CPI) dan transplantasi hematopoietic stem cell dapat menyebabkan disregulasi imun atau pembentukan neoantigen. Aktivasi imunologi yang dihasilkan melibatkan *Antigen Presenting Cells* (APC), sel T dan B, serta sitokin yang menyebabkan produksi autoantibodi. Sel B berinteraksi dengan sel T helper (Th) melalui CD40 dan ligan-ligannya tetapi juga menghadirkan antigen serumpun, yang bertindak sebagai APC profesional. Interaksi ini berkontribusi dalam menghasilkan autoantibodi yang dialihkan kelasnya. Kadar Interleukin (IL)-4, IL-6 dan IL-10 meningkat dan *interferon gamma* (IFN- γ) menurun sehingga mendukung respons Th2 dan meningkatkan autoimunitas humoral. Kadar IL-2 dan IL-12 juga meningkat sehingga berkontribusi pada differensiasi Th dan autoimunitas seluler. *Transforming growth factor beta* (TGF- β) meningkat, mendukung differensiasi Th17 dan produksi IL-17 yang menurunkan kadar T-*regulatory* (Treg). Setelah diproduksi, autoantibodi IgG dapat mengaktifkan kaskade komplemen secara lemah, mengakibatkan destruksi eritrosit melalui sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi dan fagositosis terutama di limpa. Autoantibodi IgM mengaktifkan sistem komplemen dengan kuat dan menyebabkan destruksi eritrosit melalui opsonisasi C3b dan fagositosis terutama di hati. Kedua mekanisme tersebut disebut hemolisis ektravaskuler. IgM dapat menyebabkan aktivasi komplemen terminal hingga membentuk *membrane attack complec* (MAC) dan terjadi hemolisis intravaskuler (Gambar 1) (Fattizzo and Barcellini, 2022).





Gambar 1. Patogenesis AHA

Sumber : Fattizzo, B et al. (2022).

Expert review of Clinical Immunology, Vol.18, No.7, 731-745.

<https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2089115>

Patogenesis AHA sangat kompleks (Gambar 1), terutama melibatkan produksi autoantibodi oleh kompartemen sel B dan melalui perubahan homeostasis limfosit T, dan destruksi eritrosit melalui sistem fagosit mononuklear dan aktivasi kaskade komplemen. Selain itu respon dari kompensasi sumsum tulang merupakan penentu utama patogenesis dan keparahan AHA (Fattizzo and Barcellini, 2022).

Peran autoantibodi tergantung pada kelasnya, yang paling sering IgG dan IgM, subkelas, amplitudo termal, serta afinitas dan efisiensi dalam mengaktifkan en. Makrofag aktif yang membawa reseptor Fc dapat mengenali dan sit eritrosit yang diopsonisasi oleh autoantibodi dan komplemen (Fattizzo et al, 2015).

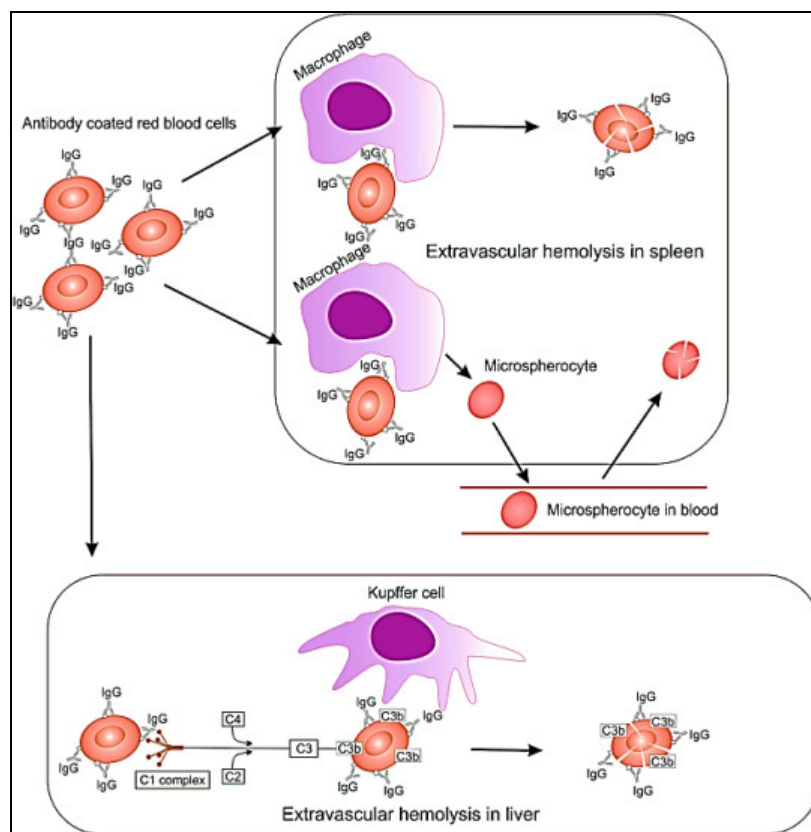


Patogenesis AHA berdasarkan klasifikasinya adalah sebagai berikut :

1. Anemia Hemolitik Autoimun tipe hangat

Anemia hemolitik autoimun tipe hangat terjadi akibat adanya autoantibodi IgG yang bereaksi paling kuat pada suhu sekitar 37°C dan menunjukkan penurunan afinitas pada temperatur yang lebih rendah. Autoantibodi menganggap eritrosit sebagai antigen sehingga terbentuk kompleks autoantibodi dan mengaktifkan sistem komplemen. Reseptor Fc γ (Fc γ R) merupakan reseptor pada makrofag yang dapat membuat makrofag menempel pada kompleks IgG dan eritrosit, kemudian difagositosis atau sebagian membrannya dihilangkan membentuk mikrosferosit yang kembali ke sirkulasi (Barcellini, 2015).

Aktivasi komplemen yang lemah oleh antibodi Ig G menyebabkan hemolisis ekstrasvaskular di hati. Eritrosit yang membentuk kompleks dengan IgG akan mengaktifkan sistem komplemen C1, mengaktifkan C2 dan C4 yang selanjutnya akan mengaktifkan C3. Kemudian C3 membentuk C3b yang menempel pada kompleks antigen autoantibodi. Eritrosit yang teropsonisasi C3b selanjutnya difagositosis oleh makrofag hati yang membawa reseptor C3b (C3bR) sehingga eritrosit menjadi lisis, dapat dilihat pada Gambar 2 (Michalak *et al.*, 2020).



. Mekanisme penghancuran eritrosit pada AHA tipe hangat.
 Michalak, S. S *et al.* (2020). *Immunity and Ageing*, 17(1), 1–16.
[org/10.1186/s12979-020-00208-7](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00208-7)

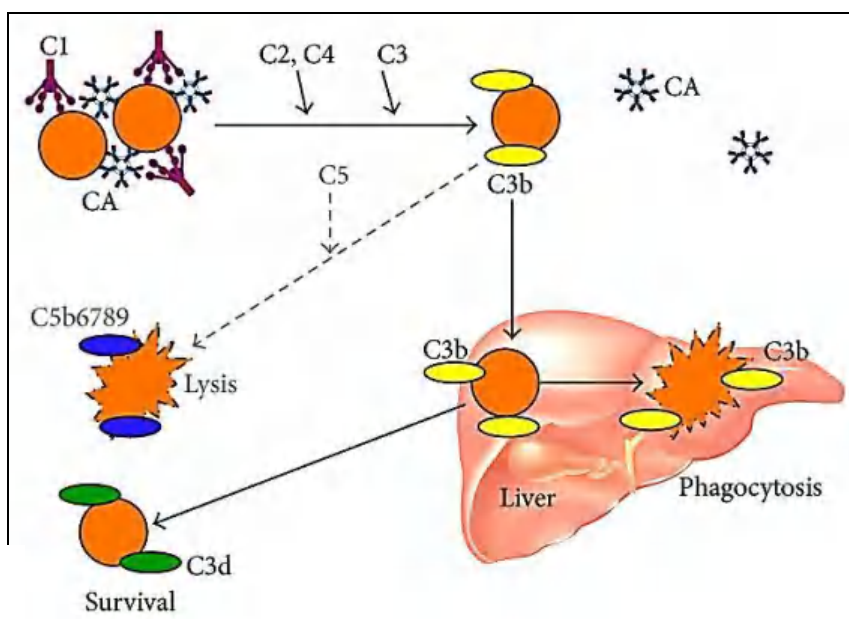


2. Anemia Hemolitik Autoimun tipe dingin

a. Cold Agglutinin Syndrome

Hemolisis yang terjadi pada tipe dingin diperantarai oleh antibodi dingin yang secara karakteristik memiliki agglutinin dingin (*cold agglutinins*) IgM monoklonal. *Cold agglutinins* (CA) adalah autoantibodi yang mengakibatkan eritrosit mengalami aglutinasi pada suhu optimum 3-4°C. Spesifisitas CA adalah terhadap antigen I/i. *Cold agglutinins* yang berikatan dengan antibodi IgM pada permukaan eritrosit akan mengaktifkan komplemen jalur klasik yang mengakibatkan terjadinya fagositosis dan lisisnya eritrosit secara langsung (Barcellini, 2015; Gabelli *et al.*, 2022).

Kompleks IgM-CA yang terikat pada antigen eritrosit kemudian mengikat protein komplemen C1 sehingga jalur komplemen klasik lainnya teraktivasi. C1 esterase mengaktifkan C4 dan C2, diikuti dengan aktivasi C3 konvertase dan membentuk C3a dan C3b. C3b inilah 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 eritrosit yang kemudian dibawa ke hati untuk difagosit. C3b pada permukaan eritrosit yang bertahan hidup, dibelah menjadi C3d pada permukaan eritrosit, dapat dilihat pada Gambar 3 (Berentsen and Sundic, 2015; Barcellini and Fattizzo, 2020).

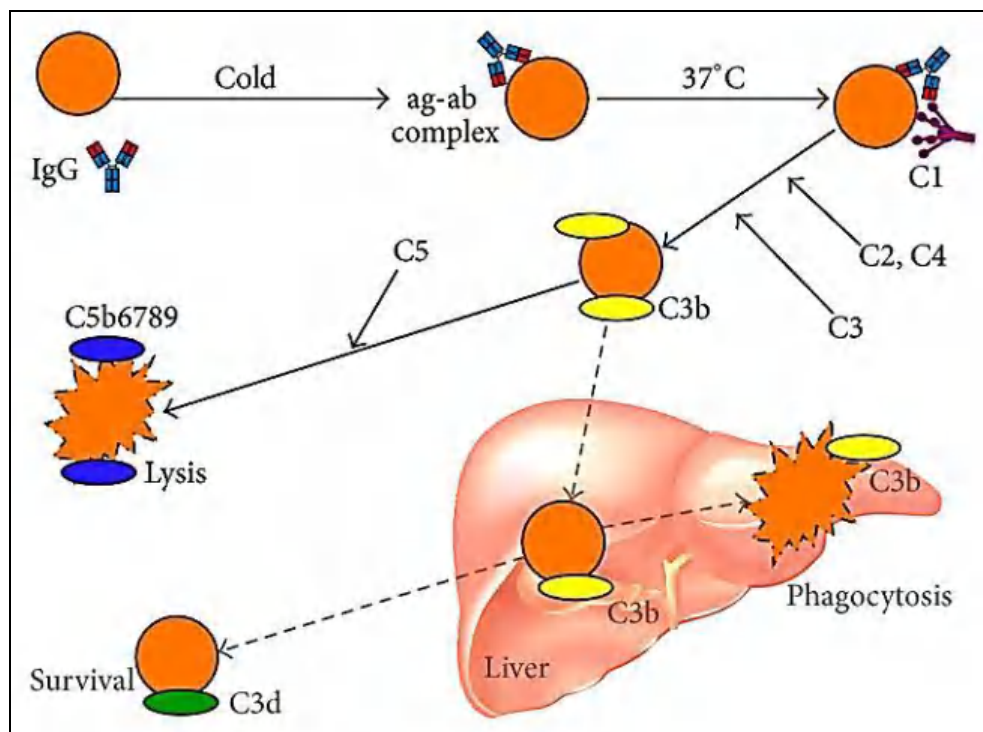


. Mekanisme penghancuran eritrosit pada Cold Agglutinin Disease
Berentsen, S., & Sundic, T. (2015). *BioMed Research International*.
[.org/10.1155/2015/363278](https://doi.org/10.1155/2015/363278)



b. Paroxysmal Cold Hemoglobinuria

Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH) merupakan bentuk yang jarang dari AHA. *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria* cenderung menjadi respons sementara terhadap infeksi virus atau vaksinasi, terutama pada anak-anak. Pasien dengan PCH memiliki hemolisin bifasik yang disebut sebagai antibodi Donath Landsteiner yang paling sering memiliki spesifisitas anti-P. Antibodi Donath Landsteiner adalah antibodi kelas IgG yang menyelimuti eritrosit, namun tidak menyebabkan aglutinasi pada suhu rendah. Antibodi Donath Landsteiner akan berikatan dengan *polyclonal cold reactive IgG-antibodies* dan mengakibatkan hemolisis. Hemolisis yang terjadi sepenuhnya tergantung pada komplemen dan suhu optimum untuk aktivasi komplemen pada suhu 37°C. Ikatan kompleks P dengan *polyclonal cold reactive IgG-antibodies* adalah pemicu komplemen yang sangat kuat, menghasilkan aktivasi komplemen jalur klasik mengakibatkan hemolisis bersifat intravaskular dan masif, dapat dilihat pada Gambar 4. (Marcus, Attias and Tamary, 2014; Barcellini, 2015; Berentsen and Sundic, 2015).



Gambar 4. Mekanisme penghancuran eritrosit pada PCH.

Sumber : Berentsen, S., & Sundic, T. (2015). *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/363278>



3. *Mixed Autoimmune Hemolytic Anemia*

Mixed autoimmune hemolytic anemia disebabkan oleh kombinasi antibodi IgG dan antibodi IgM dengan amplitudo suhu minimal 30°C. Mixed AHA dapat bersifat idiopatik atau timbul secara sekunder akibat keganasan atau penyakit autoimun seperti SLE atau limfoma. Pemeriksaan *Direct antiglobulin test* biasanya positif terhadap IgG dan C3d (Gabelli et al., 2022).

4. *Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia (DIIHA)*

Penggunaan sejumlah obat dapat menyebabkan hemolisis. Beberapa obat terkadang memicu terbentuknya antibodi yang menyebabkan *Coombs test* positif dengan atau tanpa hemolisis. Kelainan DIIHA sering dihubungkan dengan IgG. Tiga mekanisme utama meliputi induksi autoantibodi, pembentukan neoantigen (kompleks imun), dan adsorpsi obat pada eritrosit. Anemia hemolitik autoimun akibat pembentukan neoantigen terjadi bila suatu obat berikatan dengan lemah dengan komponen eritrosit normal, dan sistem imun mempersepsikan kompleks obat dan komponen eritrosit sebagai benda asing (Sigbjorn Berentsen, 2021).

2.1.6 Diagnosis

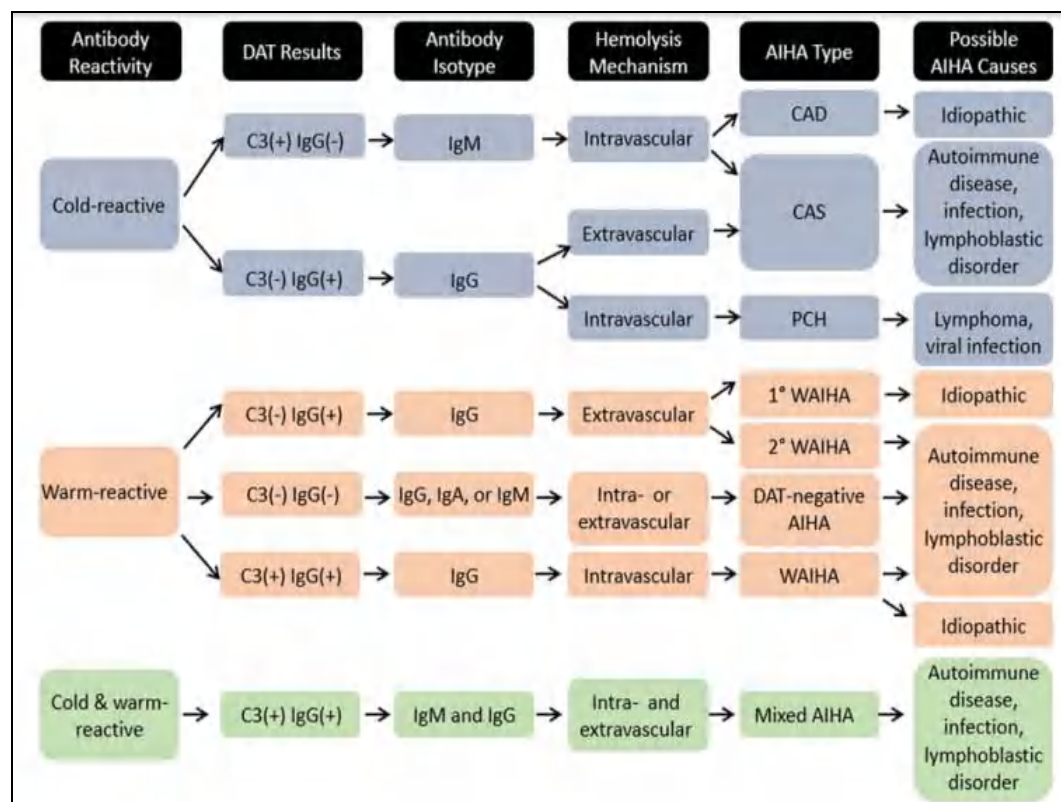
Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis sistematis mengenai adanya rasa lelah, mudah mengantuk, sesak napas, cepatnya perlangsungan gejala, riwayat pemakaian obat, dan riwayat penyakit sebelumnya. Pemeriksaan fisik didapatkan pucat, ikterik, splenomegali, dan hemoglobinuria. Pemeriksaan fisik juga dilakukan untuk mencari kemungkinan penyakit primer yang mendasari AHA (Kasiron, Firdausy and Lestarini, 2022).

Onset penyakit pada AHA tipe hangat tersamar, gejala anemia terjadi perlahan-lahan, ikterik dan demam. Beberapa kasus dijumpai perjalanan penyakit mendadak disertai nyeri abdomen dan anemia berat. Urin berwarna gelap karena terjadi hemoglobinuria. Ikterik terjadi pada 40% pasien. Splenomegali didapatkan pada 50-60% AHA idiopatik, hepatomegali terjadi pada 30%, dan limfadenopati terjadi pada 25% pasien. Hanya 25% pasien tidak disertai pembesaran organ dan limfonodi. Anemia hemolitik autoimun tipe dingin, ditemukan anemia ringan dengan Hb 9-12 g/dL. Sering didapatkan splenomegali (Kasiron, Firdausy and Lestarini, 2022).

Manifestasi klinis dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk jenis AHA, derajat anemia, penyakit yang mendasari, adanya penyakit penyerta, kemampuan



kompensasi sumsum tulang, dan adanya fibrosis dan diseritropoiesis (Michalak *et al.*, 2020). Pemahaman mengenai disregulasi imun yang terkait dengan pembentukan autoantibodi serta mekanisme penghancuran eritrosit dapat bervariasi, tergantung pada jenis AHA, seperti dapat dilihat pada Gambar 5 (Larkin, Delaney and Fontaine, 2020).



Gambar 5. Skema Diagnosis Anemia Hemolitik Autoimun (AIHA)

Sumber : Larkin *et al.*, 2020. *Immunologic Concepts in Transfusion Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-67509-3.00003-2>

2.1.7 Pemeriksaan laboratorium

Ada dua kriteria untuk mendiagnosis AHA yaitu bukti klinis atau laboratorium adanya hemolisis dan bukti serologik adanya autoantibodi.

1. Evaluasi laboratorium adanya hemolisis (Packman, 2015; Barcellini *et al.*, 2020; Jäger *et al.*, 2020).



Hemolisis terbukti dengan menemukan bukti adanya destruksi eritrosit, peningkatan kompensasi dalam produksi eritrosit yang tidak adekuat, dan peningkatan bilirubin dalam urinnya.

a. Pemeriksaan darah rutin

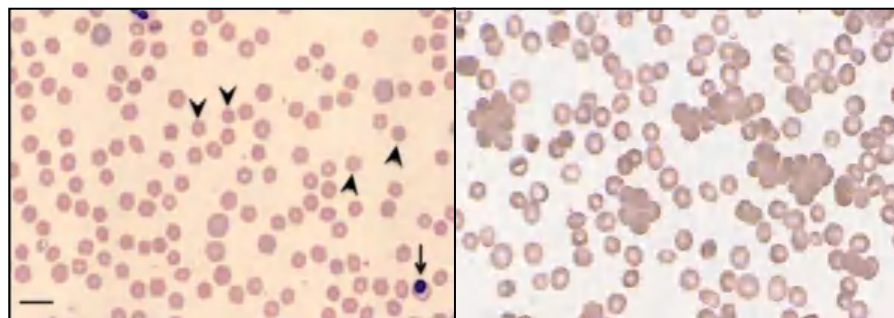
Anemia hemolitik autoimun ditandai dengan penurunan kadar Hemoglobin yang biasanya berat dengan kadar <7 gr/dL. Kadar trombosit dan leukosit biasanya masih normal. Didapatkan anemia normositik dengan *mean corpuscular volume* (MCV) 80-100 fL atau makrositik MCV >100 fL.

b. Pemeriksaan retikulosit

Retikulosit adalah eritrosit muda yang masih mengandung RNA dan merupakan penilaian produksi eritrosit baru oleh sumsum tulang. Pasien dengan hemolisis mengalami destruksi eritrosit disertai dengan peningkatan jumlah retikulosit.

c. Evaluasi Apusan Darah Tepi (ADT)

Pemeriksaan sediaan apusan darah tepi dapat di temukan beberapabentuk eritrosit yang bervariasi (poikilositosis) seperti sferosit dan polikromasia (Gambar 6). Pada AHA ditemukan eritrosit dengan morfologi normositik normokrom dan tanda hemolitik berupa eritrosit berinti dan sel target (Hill and Hill, 2018).



Gambar 6. Apusan darah tepi pada pasien AHA

Sumber: Hill, A., & Hill, Q.A. (2018). *American Society of Hematology*, 382–389.

d. Pemeriksaan kimia darah (Marcus, Attias and Tamary, 2014; Jäger *et al.*, 2020; Sigbjorn Berentsen, 2021).

- 1) **Bilirubin serum.** Serum pasien biasanya ikterik karena peningkatan kadar bilirubin serum akibat hemolisis. Hemoglobin dipecah menjadi haptoglobulin, dan bagian heme dipecah terlebih dahulu menjadi bilirubin dan kemudian menjadi urobilinogen, yang diekskresikan dalam urin. Bilirubin yang dihasilkan dari penguraian heme adalah bilirubin tidak terkonjugasi, yang akan berikatan dengan albumin yang selanjutnya menuju ke hati, dan akan dikonjugasikan dan diekskresikan ke dalam empedu. Saat terjadi



hemolisis, konsentrasi bilirubin tidak terkojugasi (bilirubin indirek) meningkat.

2) Laktat dehydrogenase (LDH)

Ketika eritrosit mengalami hemolisis, eritrosit akan melepaskan isinya, yang sebagian besar terdiri dari Hb juga termasuk LDH. Kadar LDH yang tinggi merupakan karakteristik hemolisis intravaskular dan bentuk hiperakut.

3) Serum haptoglobin

Haptoglobin mengikat Hb serum bebas dan diambil oleh hati. Haptoglobin biasanya turun ke tingkat yang sangat rendah dalam hemolisis. Haptoglobin adalah reaktan fase akut dan dapat meningkat dengan penyakit sistemik atau peradangan. Namun, pasien dengan penyakit hati lanjut akan memiliki kadar haptoglobin yang rendah karena kurangnya sintesis dan hingga 2% dari populasi yang mungkin secara bawaan kekurangan haptoglobin.

e. Pemeriksaan urinalisis

1) Hemosiderin urin

Ketika Hb dieksresikan oleh ginjal, zat besi disimpan di tubulus. Ketika sel-sel tubulus mengelupas, zat besi dieksresikan di urin. Di urin dapat ditemukan zat besi, dan hasil positif adalah tanda lain dari hemolisis. Hemosiderinuria adalah tanda hemolisis, karena dibutuhkan satu minggu bagi zat besi di sel tubulus untuk dieksresikan dalam jumlah cukup dan terdeteksi dalam urin.

2) Hemoglobin urin

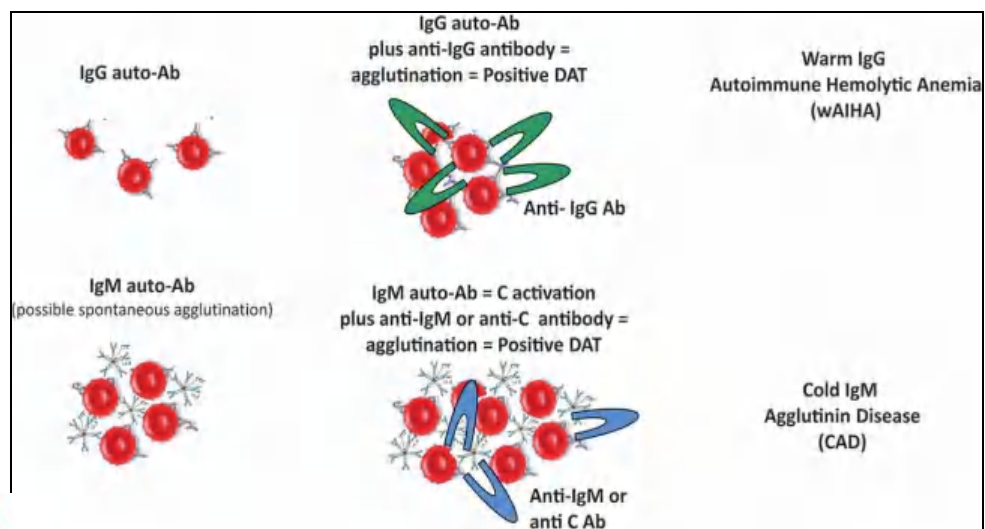
Proses hemolisis intravaskuler menyebabkan pembebasan hemoglobin ke dalam plasma, karena hemolisis yang masif mengakibatkan ambang kapasitas absorpsi Hb oleh tubulus proksimal terlewati sehingga Hb dikeluarkan ke urin dalam bentuk hemoglobinuria. Hemolisis intravaskular pada AHA yang berat ditemukan hemoglobinuria yang menyebabkan urin berwarna merah kecoklatan.



2. Evaluasi laboratorium adanya komponen autoantibodi

Direct antiglobulin test merupakan pemeriksaan yang digunakan sebagai standar dalam diagnosis AHA menunjukkan hasil positif. *Direct antiglobulin test* untuk mendeteksi antibodi pada permukaan eritrosit secara *in vivo* dengan menambahkan reagen antihuman globulin polispesifik, yang akan mendeteksi IgG dan komplemen C3d. Untuk menentukan lebih lanjut isotype autoantibodi atau komplemen, DAT dilanjutkan menggunakan antibodi monoklonal spesifik (DAT monospesifik) untuk IgG, IgM, IgA serta fraksi komplemen C3c dan C3d.

Imunoglobulin M (IgM) merupakan aktivator kuat dari jalur klasik komplemen. Antibodi IgM adalah aglutinin yang paling efektif dalam mengaktifkan komplemen karena satu pentamer IgM mengandung cukup banyak situs untuk mengikat antigen permukaan sel dan komplemen C1q, sementara hanya dua antibodi IgG yang cukup berdekatan satu sama lain di permukaan sel yang dapat mengikat antigen dan molekul C1q. Sebagian besar aglutinin dingin IgM mengaglutinasi eritrosit dan menyebabkan sensitisasi komplemen pada suhu rendah. IgM dapat terlepas dari eritrosit pada suhu dingin atau dengan pencucian berulang kali, sementara komplemen masih melekat pada eritrosit. Aktivitas komplemen mempengaruhi tingkat deteksi antibodi IgM. Adanya aglutinasi dengan anti-C merupakan tanda tidak langsung dari pengikatan dengan IgM sebelumnya (Gambar 7) (Wang *et al.*, 2021; Barcellini and Fattizzo, 2023).



ambar 7. Prinsip pemeriksaan DAT pada AHA.
nber :Barcellini W,Fattizzo B(2023). *Expert Review of Hematology*.16:7,515-524
s://doi.org/10.1080/17474086.2023.2216930



Direct antiglobulin test dapat digunakan untuk membedakan AHA tipe hangat dan AHA tipe dingin. Jika hasil *DAT* menunjukkan hasil positif dengan adanya IgG atau IgM, IgG+C3d dapat dikategorikan sebagai AHA tipe hangat sedangkan jika hasil menunjukkan positif dengan adanya IgM,C3d maka dapat dikategorikan sebagai AHA tipe dingin (Tabel 1) (Tormey, 2022).

Tabel 1. Karakteristik pemeriksaan serologis pada AHA

	<i>Warm Autoimmune Hemolytic Anemia</i>	<i>Cold Agglutinin Disease</i>	<i>Paroxysmal Cold Hemoglobinuria</i>
<i>Direct antiglobulin test</i>	<i>IgG only or IgG and C3; less commonly C3 only</i>	<i>C3 only</i>	<i>C3 only</i>
<i>Immunoglobulin test</i>	<i>IgG, rarely IgA</i>	<i>IgM</i>	<i>IgG biphasic hemolysin</i>
<i>Eluate</i>	<i>IgG</i>	<i>Nonreactive</i>	<i>Nonreactive</i>
<i>Serum</i>	<i>IgG agglutinating red cells at the AHG phase, panagglutination</i>	<i>IgM agglutinating antibody, often with titers >1000, reacting at 30°C in albumin</i>	<i>IgG biphasic hemolysin or Donath-Landsteiner antibody</i>
<i>Antibody specificity</i>	<i>Rh (most commonly)</i>	<i>I,i</i>	<i>P</i>

Sumber : Tormey,C.(2022). *Rossi's Principles of Transfusion Medicine* (Sixth Ed, pp. 346–363).

3. Evaluasi laboratorium adanya gangguan lain yang mendasari

Kasus AHA dapat terjadi sekunder akibat penyakit yang mendasari. Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan atas indikasi antara lain serologi untuk *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV, Hepatitis B dan C, HIV. Autoantibodi spesifik organ dan organ (ANA, ENA, anti-DNA, anti-tiroid), dapat disarankan pada pasien dengan gambaran klinis yang sugestif, termasuk serositis, artralgia, mialgia, hipotirodisme, dll (Barcellini and Fattizzo, 2023).

2.1.8 Tatalaksana

1. Tatalaksana pada AHA tipe hangat

Terapi pada AHA tipe hangat bertujuan untuk menurunkan jumlah antibodi yang diproduksi atau menurunkan kemampuannya dalam menghancurkan eritrosit. Obat golongan steroid bekerja dengan menurunkan itas reseptor Fc-gamma pada proses fagositosis di limpa. Prednison an dosis awal 1-1,5mg/kgBB/hari selama 1-3 minggu hingga kadar



hemoglobin mencapai lebih dari 10 g/L. Respon biasanya terjadi setelah minggu kedua. Apabila hemoglobin menunjukkan kondisi stabil, maka dosis prednison diturunkan secara bertahap (Packman, 2015).

Splenektomi dianggap merupakan pengobatan lini kedua yang efektif untuk AHA tipe hangat. Kelemahan splenektomi yakni efektivitasnya tidak terkait dengan durasi penyakit, respons terhadap steroid dan sekustrasi limpa. Komplikasi bedah juga dapat terjadi seperti sepsis, emboli paru, perdarahan intra abdomen, serta abses abdomen (Packman, 2015).

Rituximab merupakan pilihan terapi lini kedua pada AHA tipe hangat, dengan tingkat respons keseluruhan sebesar 80%, waktu respons rata-rata 3-6 minggu dan tingkat respons berkelanjutan sebesar ~60% pada 3 tahun. Rituximab merupakan antibodi monoklonal untuk antigen CD20 yang diekspresikan oleh sel B. Rituximab dosis rendah 100mg/minggu selama 4 minggu terbukti efektif pada pasien dengan AHA yang gagal merespon obat konvensional (Packman, 2015).

Obat imunosupresif juga dapat digunakan untuk AHA tipe hangat seperti azathioprine (100-150mg/hari) dan siklofosfamid (100mg/hari). Danazol merupakan bentuk steroid anabolik sintetik yang dapat digunakan bersamaan atau setelah steroid diberikan. Alemtuzumab merupakan antibodi monoklonal anti CD52 yang terbukti efektif namun tingkat toksisitasnya sangat tinggi (Packman, 2015).

Terapi suportif pasien AHA tipe hangat seperti transfusi PRC untuk mempertahankan hemoglobin hingga pengobatan tertentu menjadi efektif. Penggunaan transfusi tergantung dari penyakit penyerta pasien, onset, dan tingkat anemia pasien (Packman, 2015).

2. Tatalaksana pada AHA tipe dingin

Tatalaksana pasien CAD berdasarkan keparahan anemia, ketergantungan transfusi, serta gejala yang mendasarinya. Tindakan pada CAD yaitu asimtomatik dengan mengurangi paparan suhu dingin. Terapi lini pertama pada pasien CAD yaitu pemberian steroid saat ini tidak dianjurkan kembali. Obat imunosupresif sitotoksik konvensional sapat diberikan karena memberikan efek yang baik. Obat yang dapat diberikan yakni klorambusil siklofosfamid. Splenektomi tidak efektif diberikan pada pasien CAD,



dikarenakan pada kasus CAD terjadi hemolisis ekstravaskuler eritrosit terutama di hari dan hemolisis intravaskuler (Barcellini *et al.*, 2020).

Sebagian besar PCH merupakan penyakit yang dapat sembuh dengan sendirinya. Beberapa kasus PCH berat memerlukan terapi steroid dan transfusi darah yang efektivitasnya sulit untuk dievaluasi karena sifat hemolisis yang sementara. Terapi eculizumab dilaporkan tidak efektif pada kasus PCH terkait myeloma (Barcellini *et al.*, 2020).

3. Tatalaksana pada AHA tipe campuran

Terapi yang digunakan pada AHA tipe campuran cenderung mengarah pada terapi AHA tipe hangat. Terapi lini pertama adalah prednisolon 1mg/g/hari. Jika AHA sekunder, optimalkan pengobatan pada penyebab yang mendasari. Jika AHA primer, pertimbangkan imunosupresi sebagai terapi lini kedua seperti pada AHA tipe hangat primer (Hill and Hill, 2018).

4. Tatalaksana pada DIIHA

Tatalaksana pada kasus DIIHA yaitu segera menghentikan penggunaan obat yang menyebabkan terjadinya hemolisis yang sebelumnya telah terbukti secara klinis. Perbaiki kinis dan hematologi pada beberapa kasus mulai nampak dalam satu hingga dua minggu setelah penghentian obat pemicu. Selain itu, apabila terjadi kasus hemolisis berat, maka dapat diberikan steroid dan transfusi eritrosit bila diperlukan. Bila autoantibodi yang tidak bergantung obat terlibat dan penghentian obat yang menyebabkan tidak memberikan respons, imunoglobulin intravena (IVIG) dapat dipertimbangkan, seperti halnya imunosupresan, seperti siklofosfamid dan azathioprine (Chan Gomez *et al.*, 2020).

2.2 Antibodi Imunoglobulin G

2.2.1 Definisi

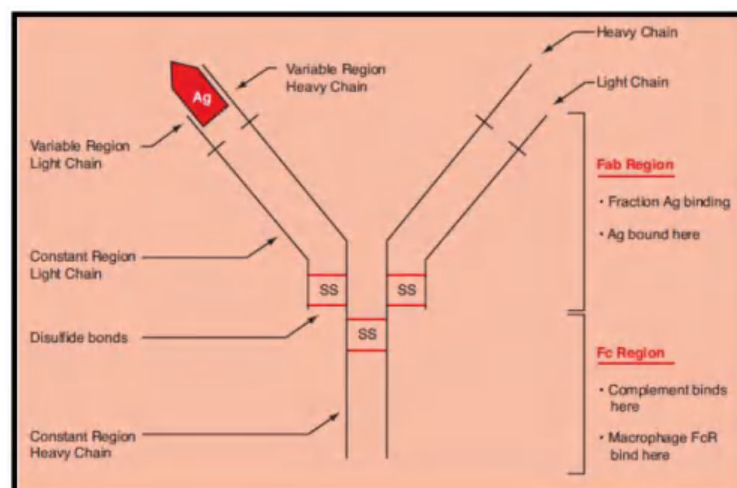


Antibodi adalah produk dari respon imun yang akan bereaksi dengan antigen. Antibodi merupakan reaksi imunitas tubuh terhadap adanya antigen atau secara natural ada karena stimulasi dari antigen endogen yang seperti anti-A dan anti-B. Antibodi dihasilkan oleh sel plasma. Antibodi

terdiri dari lima kelas yaitu IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE. Antibodi golongan darah dapat dibagi menjadi alloantibodi dan autoantibodi. Alloantibodi adalah antibodi yang dihasilkan karena adanya rangsangan antigen asing sedangkan autoantibodi merupakan antibodi yang dihasilkan akibat rangsangan antigen yang terdapat dalam tubuh host sendiri (Denise Harmening, 2019; Cooling and Downs, 2022)

2.2.2 Struktur Immunoglobulin G

Antibodi atau imunoglobulin adalah glikoprotein yang memiliki empat rantai polipeptida dihubungkan oleh jembatan disulfida (Gambar 8). Tersusun dari *heavy chain* dan *light chain*. Antibodi memiliki *fragment antigen binding* (Fab) dan *Fragment crystallizable* (Fc). *Fragment antigen binding* merupakan bagian molekul yang mengikat epitop antigen (Cooling and Downs, 2022).



Gambar 8. Struktur dasar molekul imunoglobulin

Sumber: Quinley, E. D. (2020). *Immunohematology: Principles and Practice* (Third Edit, pp. 61–67). Jones and Bartlett Learning.

Antibodi IgG berbentuk monomer, merupakan antibodi terbanyak yang ditemukan di dalam serum (80%). Molekul IgG memiliki dua *antigen binding site* dan molekulnya kecil sehingga IgG kurang efektif membentuk aglutinasi eritrosit dengan antigen yang positif. Aktivasi komplemen melalui jalur klasik oleh IgG membutuhkan dua molekul IgG. Imunoglobulin G bereaksi pada suhu 37°C dan dapat menyebabkan destruksi eritrosit (Cooling and Downs, 2022).



2.2.3 Peran IgG dalam patogenesis AHA

Anemia hemolitik autoimun adalah kondisi dimana sistem kekebalan tubuh memproduksi antibodi yang menyerang dan menghancurkan eritrosit. Immunoglobulin G adalah jenis antibodi yang paling sering terlibat dalam proses ini. Immunoglobulin G dapat mengenali dan menempel pada permukaan eritrosit, membentuk kompleks antigen-antibodi yang disebut kompleks imun. Ketika kompleks imun ini terbentuk, eritrosit dapat dianggap sebagai benda asing oleh sistem kekebalan tubuh dan kemudian dihancurkan oleh sel-sel imun di sistem retikuloendotelial. Selain itu, IgG juga dapat mempercepat proses penghancuran eritrosit dengan mengaktifkan sistem komplemen. Peningkatan jumlah IgG dalam darah dapat menyebabkan peningkatan penghancuran eritrosit dan menyebabkan anemia hemolitik autoimun (Packman, 2016; Quinley, 2020).

Salah satu faktor yang mempengaruhi reaksi antigen antibodi adalah karakteristik antibodi terkait suhu yang dapat mempengaruhi derajat reaksi antigen antibodi yang dibagi atas *warm antibody* dan *cold antibody*. *Warm antibody* adalah antibodi yang dapat bereaksi menyebabkan aglutinasi eritrosit pada suhu 37°C atau lebih sedangkan *Cold antibody* adalah antibodi yang dapat bereaksi menyebabkan aglutinasi eritrosit pada suhu di bawah 37°C (Kalfa, 2016). Antigen eritrosit spesifik pada AHA dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Autoantibodi eritrosit spesifik pada AHA

AIHA Category	Autoantibody Specificity	DAT	Autoantibody
Warm autoimmune hemolytic anemia (WAIHA)	Rh complex, single Rh antigens (eg, e, E, C, Ce, c, D) Band 3 Also: Wr ^b , En ^a , S, LW, U, Ge, Sc1, K, Kp ^b , Ku, Jk ^a , Jk ^b , Fy ^a , AnWj, P ^k , Vel	IgG or IgG + C3 or C3	IgG - binds optimally at 37°C; ~35% bind RBCs at 20°C
Cold agglutinin disease (CAD)	I/i Also: Pr, M, P	C3	IgM - binds optimally below 37°C
Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) Donath–Landsteiner test positive	P Rarely: I, i, Pr, p	C3 Rarely IgG detected by special methods	IgG complement-binding biphasic hemolysis Binds to RBCs at low temperatures; hemolysis occurs at ~37°C
Mixed AIHA	IgM against I/i IgG panreactive	IgG + C3 or C3	IgG reactive by IAT at 37°C IgM agglutinating at ~30°C

ns: AIHA, autoimmune hemolytic anemia; DAT, direct antiglobulin test; IAT, indirect n test.

Lomas-Francis, C., & Westhoff, C. M. (2022). *Hematology/Oncology Clinics of erica*. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.12.002>



2.3 Komplemen

2.3.1 Definisi

Sistem komplemen adalah sekelompok protein serum yang mempunyai peran biologis yang berhubungan dengan klirens antigen, lisis sel dan vasodilatasi pembuluh darah. Protein ini sebagian besar merupakan enzim proteolitik yang dapat menyebabkan rusaknya struktur dinding protein dan menyebabkan lisisnya mikroorganisme (Berentsen and Sundic, 2015).

2.3.2 Bagian komplemen

Komplemen dilambangkan dengan simbol C, terdapat 9 komplemen utama yang berperan dalam sistem imun yaitu C1 hingga C9. Komplemen ini sebagian besar diproduksi di hati dan dikeluarkan ke darah dalam bentuk yang belum teraktivasi (proenzim). Saat teraktivasi, komplemen C akan dipecah menjadi 2 bagian yaitu bagian a (bagian yang lebih kecil) dan bagian b (bagian yang lebih besar) (Barcellini *et al.*, 2020).

2.3.3 Aktivasi dan peran komplemen dalam AHA

Sistem komplemen merupakan bagian dari sistem imun bawaan yang terutama berfungsi membersihkan sel-sel apoptosis dan menghilangkan patogen. Komplemen berperan penting dalam patofisiologi hemolisis karena keterlibatannya dalam sensitasi dan destruksi darah donor oleh antibodi atau destruksi eritrosit pasien oleh autoantibodi. Komplemen teraktivasi pada saat tubuh terpapar oleh mikroorganisme atau antigen tertentu. Aktivasi komplemen melalui 3 jalur, yaitu jalur klasik, alternatif dan lektin yang bertujuan mengaktivasi komplemen C3 yang merupakan komplemen sentral dalam respon imun (Berentsen and Sundic, 2015; Bartolmäs, Pruß and Mayer, 2023).

Peran komplemen dalam proses hemolitik yaitu opsonisasi, pembentukan anafilatoksin dan lisis eritrosit. Untuk memulai aktivasi komplemen jalur klasik diperlukan antibodi IgG dan IgM. Aktivasi komplemen melalui jalur klasik akan menghasilkan (Larkin, Delaney and Fontaine, 2020) :

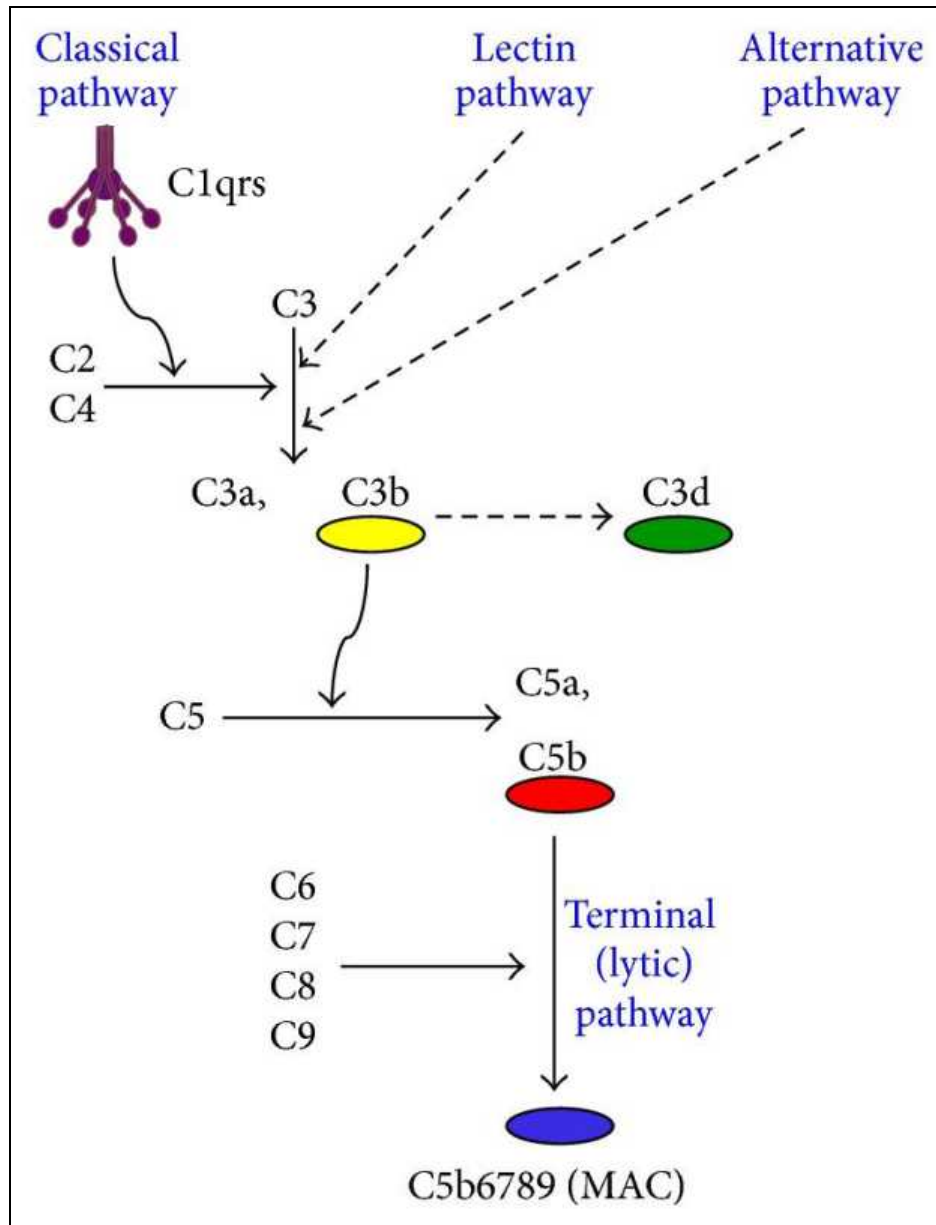
Opsonisasi : terjadi kompleks ikatan membran dan komplemen yang bersihkan oleh fagosit mononuklear



- b. Anafilatoksin : substansi yang dengan kuat menginduksi inflamasi, dilepaskan dalam plasma. C5a yang bekerja pada otot polos akan mengakibatkan kontraksi sehingga menyebabkan terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan bronkospasme. C3a dan C5a juga menyebabkan amin vasoaktif (serotonin dan histamin) dilepaskan oleh sel mast dan basofil serta degranulasi netrofil. Efek sistemik pelepasan serotonin dan histamin adalah meningkatnya permeabilitas seluler sehingga dapat terjadi hipotensi.
- c. Tahap akhir aktivasi komplemen adalah terbentuknya MAC yang menyebabkan lisisnya eritrosit. Hemoglobin yang dilepaskan akan diikat oleh haptoglobin plasma. Bila kapasitas peningkatan haptoglobin dalam plasma terlampaui akan ditemukan hemoglobinemia dan hemoglobinuria.

Aktivasi komplemen melalui jalur klasik (Gambar 7) dimulai dengan dibentuknya kompleks antigen-antibodi oleh *adaptive immunity* khususnya limfosit B. Ikatan C1q pada kompleks antigen-antibodi di permukaan sel, diikuti oleh aktivasi C1r yang mengaktifkan serin protease yang akan memecah C4 dan C2. Reaksi ini akan menghasilkan C3 convertase yang akan memecah C3 menjadi C3a dan C3b yang akan terikat pada permukaan sel dan berperan sebagai opsonin. Komponen C3b akan mengopsonisasi sel target dan selanjutnya akan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial di limpa atau hati, sehingga terjadi hemolisis ekstravaskular. Komplemen C3b dapat juga terikat pada C3 convertase kemudian membentuk C5 convertase yang akan memicu jalur terminal C5b6789 disebut juga *membran attack complex (MAC)* dan menginduksi lisis eritrosit. Membran attack complex menyebabkan jalur yang memungkinkan aliran air dan ion secara bebas. Masuknya air menyebabkan terjadinya pembengkakan osmotik sel dan ruptur dari sel tersebut. Bila kapasitas peningkatan haptoglobin dalam plasma terlampaui akan ditemukan hemoglobinemia dan hemoglobinuria. C3b pada permukaan eritrosit yang bertahan hidup, dibelah menjadi C3d pada permukaan eritrosit (Berentsen and Sundic, 2015).





Gambar 9. Kaskade komplemen

Sumber : Berentsen, S., & Sundic, T. (2015). *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/363278>

2.4 Direct Antiglobulin Test

2.4.1 Definisi

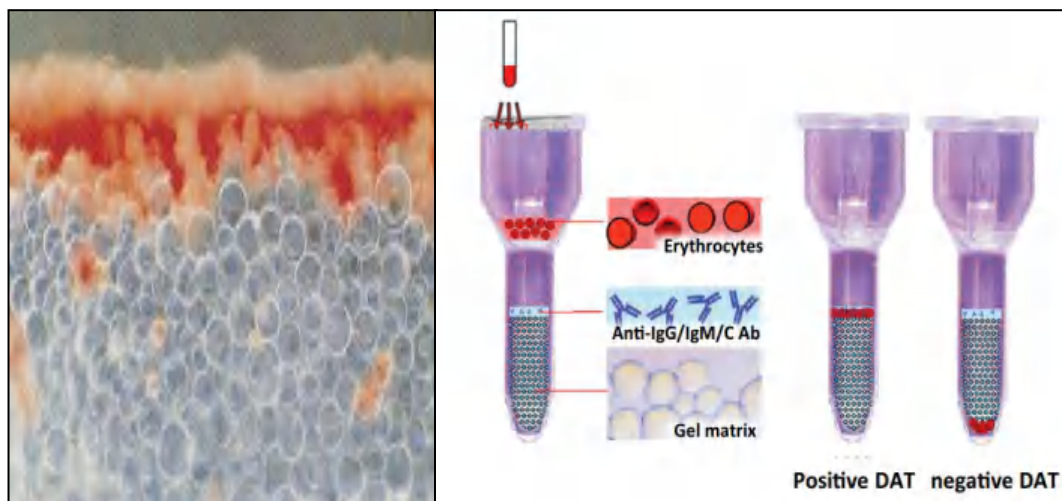


Direct Antiglobulin Test (DAT) adalah metode yang digunakan untuk <si imunoglobulin atau komplemen yang terikat *in vivo* dengan eritrosit. agen berbeda yang dapat digunakan, yaitu reagen monospesifik untuk <si imunoglobulin G (IgG) atau komplemen (C3) dan reagen polispesifik

yang secara bersamaan dapat mendeteksi IgG dan/atau C3. Banyak laboratorium memilih untuk menggunakan reagen polispesifik sebagai skrining untuk mendeteksi adanya IgG dan/atau komplemen C3 yang tersensitisasi, dan jika positif selanjutnya menggunakan reagen monospesifik untuk khusus membedakan IgG dan atau komplemen C3 yang tersensitisasi pada eritrosit (Parker and Tormey, 2017). Pengikatan anti-C3d saja mengindikasikan adanya ikatan IgM (Kalfa, 2016).

2.4.2 Prinsip tes

Material gel berupa “Sephadex”. Aglutinasi yang besar menempati bagian atas, aglutinasi yang lebih kecil akan turun ke bawah melewati gel (tergantung pada ukurannya). Sel yang tidak beraglutinasi akan langsung mengendap ke dasar/ bawah gel.



Gambar 10. Prinsip kerja Metode Gel
Sumber :Barcellini W,Fattizzo B(2023). *Expert Review of Hematology*.16:7,515-524
<https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2216930>

Direct Antiglobulin Test (DAT) dapat mendeteksi IgG, fragmen proteolitik komplemen (terutama C3), atau keduanya pada eritrosit pasien dengan AHA antibodi hangat. Pada AHA antibodi dingin, hanya komplemen yang terdeteksi karena antibodi terdisosiasi dari eritrosit selama pencucian sel (Packman, 2016). Interpretasi dasar dari hasil DAT dapat dilihat pada tabel 3 dibawah ini (Parker

ey, 2017) :



Tabel 3. Interpretasi dasar hasil DAT

	DAT Results	Ig Class of Antibody	Antibody Specificity
Autoimmune hemolytic anemia			
WAIHA	IgG, C3, or both	IgG	Variable, often Rh
CAS	C3	IgM	Anti-I or i
Mixed-type	IgG + C3	IgG warm + IgM cold	See WAIHA and CAS
PCH	C3	IgG	Anti-P
Drug-induced immune hemolytic anemia			
Drug-dependent antibody	IgG, C3, or both	IgG, IgM, or both	Variable
Drug-independent antibody	IgG ± C3	IgG	Variable
Alloimmune hemolytic anemia			
Transfusion reaction	IgG ± C3	IgG, IgM, or both	Variable
HDFN	IgG	IgG	Commonly anti-D, anti-K, and anti-c

Abbreviations: CAS, cold agglutinin syndrome; C3, complement component 3; DAT, direct antiglobulin test; HDFN, hemolytic disease of the fetus and newborn; Ig, immunoglobulin; PCH, paroxysmal cold hemoglobinuria; WAIHA, warm autoimmune hemolytic anemia.

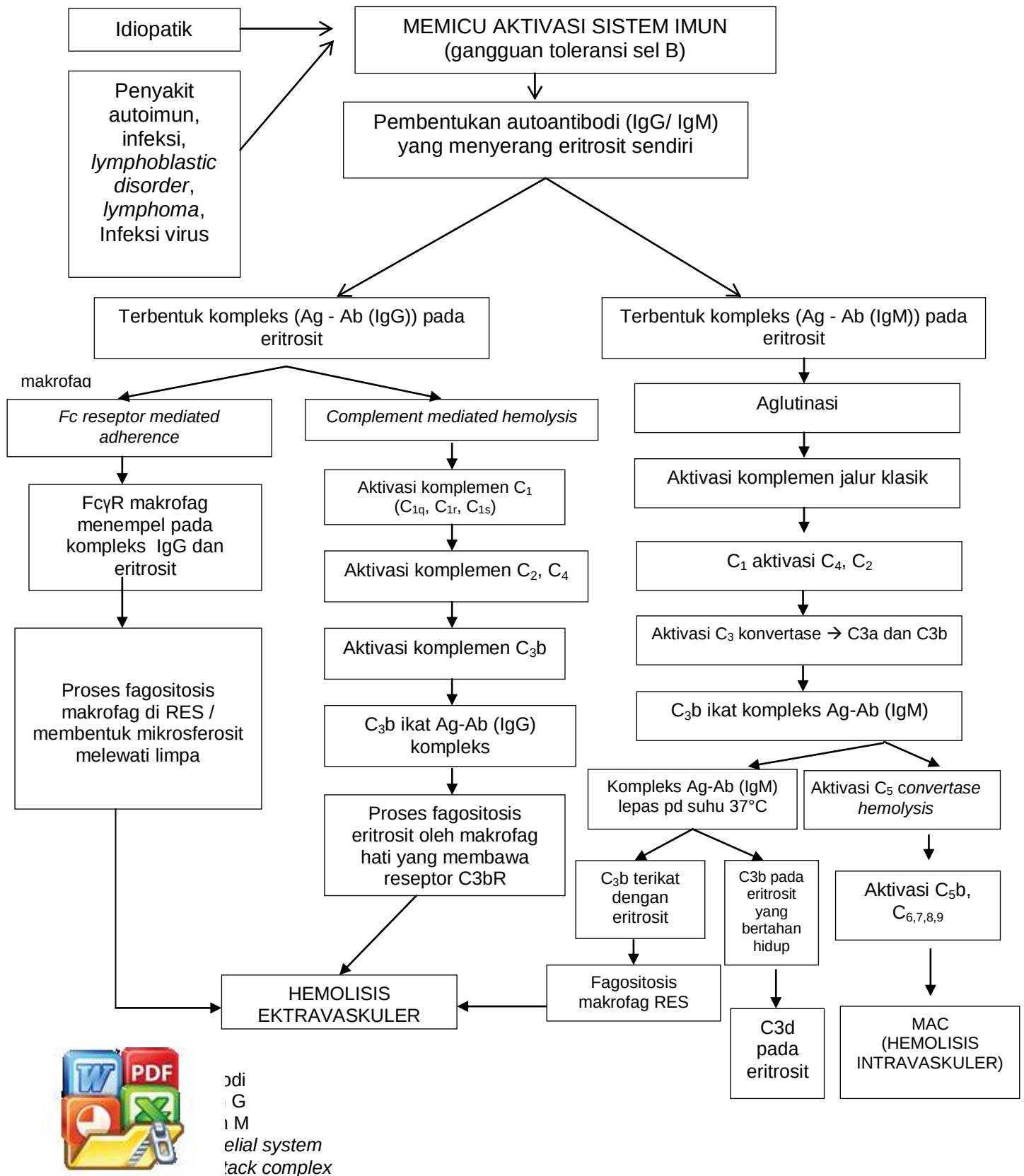
Sumber : Parker, V., & Tormey, C. A. (2017). *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 141(2), 305–310. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0444-RS>

Pasien dengan bukti klinis dan/atau laboratorium hemolisis dan tanpa adanya kejadian pemicu yang jelas (misalnya transfusi), keberadaan AHA harus dipertimbangkan. Dalam keadaan ini, hasil DAT dapat sangat membantu tidak hanya dalam menegaskan diagnosis, tetapi juga dalam membantu mengklasifikasikan jenis AHA. Anemia hemolitik autoimun tipe hangat umumnya bergantung pada IgG tetapi dapat juga (jarang) bergantung pada IgM atau IgA, atau bisa juga terdapat lebih dari 1 kelas imunoglobulin yang ada secara bersamaan (misalnya IgM/C3 bersama IgG pada membrat eritrosit). Namun, hasil DAT pada sebagian besar kasus AHA tipe hangat hanya positif untuk IgG (Parker and Tormey, 2017).

Anemia hemolitik autoimun dengan hasil DAT yang negatif untuk IgG dan positif untuk C3 perlu dipertimbangkan untuk AHA dingin. Kondisi hemolisis dingin mencakup 2 entitas penyakit yang berbeda: sindrom aglutinin dingin dan hemoglobinuria dingin paroksismal, yang mana salah satunya harus menunjukkan DAT positif hanya dengan antisera C3. Antibodi sindrom aglutinin dingin cenderung berupa IgM dengan spesifisitas untuk antigen kelas I/I, atau lebih jarang. IgG atau IgA dengan spesifisitas untuk antigen Pr. Sindrom aglutinin dingin juga harus dipertimbangkan ketika AHA muncul pada pasien dengan gangguan pernapasan, terutama infeksi *Mycoplasma pneumoniae*. Karena CAS dimediasi oleh IgM, ini mungkin terkait dengan aglutinasi suhu ruangan dalam spesimen EDTA (Parker and Tormey, 2017).



2.5 Kerangka Teori

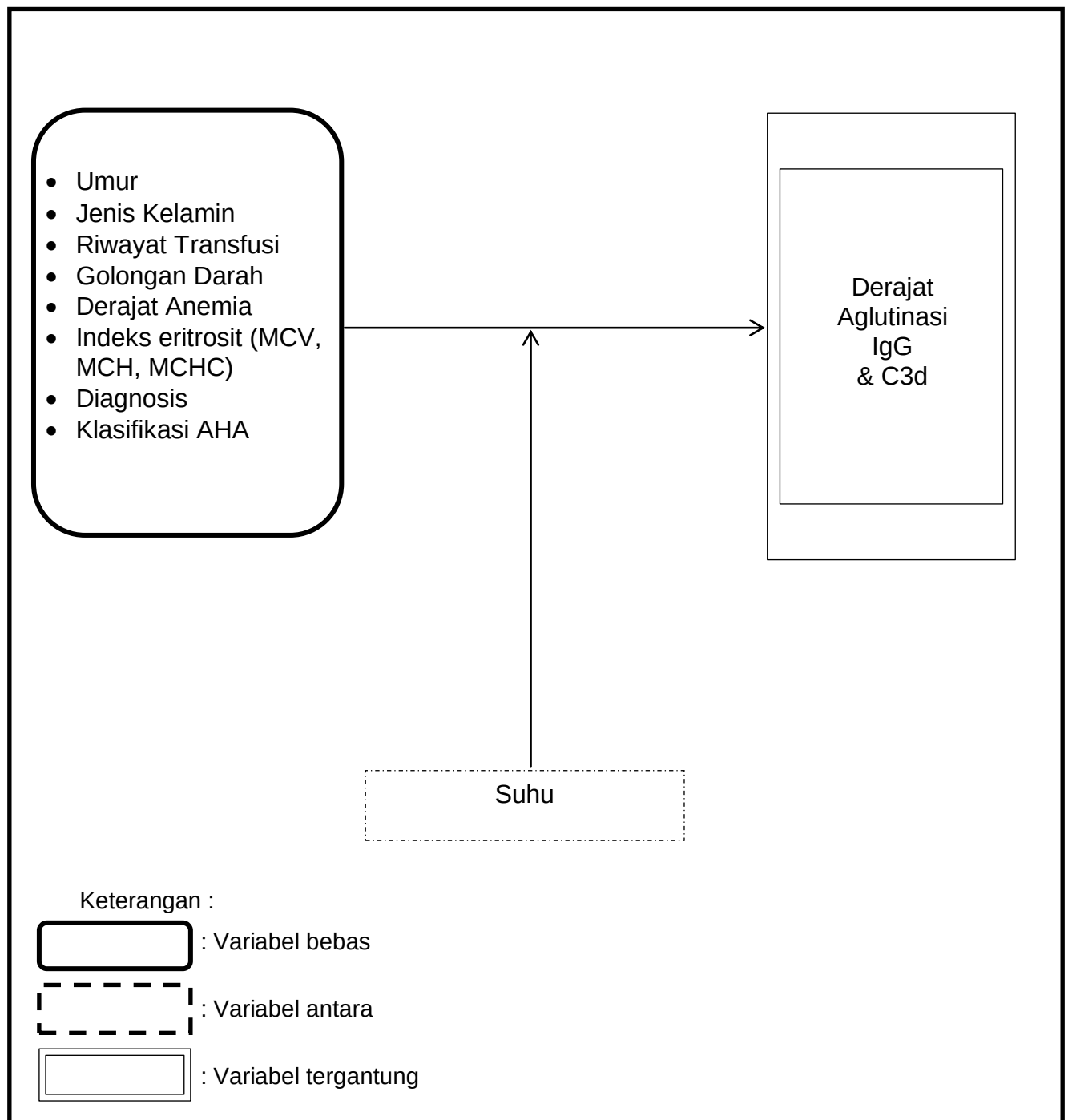


Gambar 11. Kerangka Teori



odi
IG
IM
elial system
ack complex

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep

