



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA)

Hifzani Nurmuliani ^{1*}, Ayu Santia Dewi ², Mohammad Rizki ³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

³ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/Rumah Sakit Universitas Mataram

***Korespondensi:**

hfnurmuliani@gmail.com

Abstrak

Anemia hemolitik autoimun (Autoimmune Hemolytic Anemia = AIHA / AHA) adalah sebuah kelainan pada eritrosit yang ditandai dengan kerusakan eritrosit oleh autoantibodi dalam tubuh seseorang. AIHA dapat terjadi pada semua kalangan usia, namun paling sering menyerang usia di atas 40 tahun. Angka kejadiannya sebesar 17:100.000 orang per tahun dengan angka kematian hingga 11%. Secara umum AIHA terjadi secara intravaskuler dan ekstrasvaskuler dengan aktivasi komplemen atau tanpa aktivasi komplemen. Pada pasien AIHA biasanya mengalami pucat, lemas, dispnea, hipotensi, takikardi, ikterus pada mukosa kulit, splenomegali, dan hepatomegali. Untuk menegakkan diagnosis AIHA selain dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, juga didapatkan dari pemeriksaan laboratorium yaitu berupa pemeriksaan darah lengkap, indeks eritrosit, LDH, bilirubin indirek, retikulosit, serta morfologi darah tepi. Selain itu perlu dilakukan juga pemeriksaan untuk mendeteksi autoantibodi pada eritrosit. Pemeriksaan ini biasa dikenal sebagai Coombs test yaitu berupa direct Coombs test (Direct Antiglobulin Test/DAT) dan indirect Coombs test (Indirect Antiglobulin Test/IAT).

Kata Kunci: AIHA, Anemia Hemolitik Autoimun, Coombs test, CAD

PENDAHULUAN

Anemia hemolitik autoimun atau disebut juga *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AIHA) adalah salah satu jenis anemia yang ditandai dengan adanya proses hemolisis akibat reaksi autoantibodi pada sel eritrosit penderita sehingga eritrosit memiliki usia yang lebih pendek dari normalnya yaitu kurang dari 100 hari⁽¹⁻³⁾. Insiden AIHA di dunia mencapai 17:100.000 orang per tahun dengan angka kematian hingga 11%^(4,5).

AIHA dapat diklasifikasikan menjadi AIHA tipe hangat (*Warm AIHA/wAIHA*), AIHA tipe dingin (*Cold Agglutinin Disease/CAD*), *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria* (PCH), AIHA tipe campuran, dan AIHA diinduksi oleh obat^(1,6). Manifestasi klinis AIHA umumnya terlihat perlahan dan bergantung pada tingkat keparahan anemia, penyakit yang mendasari, dan derajat hemolisis yang bergantung pada tipe autoantibodi. Umumnya pasien AIHA menunjukkan gejala kelelahan, pucat, ikterus pada mukosa kulit, splenomegali, dan hepatomegali. Sekitar 10-15% dari kasus AIHA menunjukkan gejala yang parah, terutama ketika seseorang

terkena trombositopenia yang disertai perdarahan (sindrom Evans)^(6,7). Pendekatan diagnosis AIHA secara umum cukup dengan pembuktian adanya anemia yang disebabkan proses hemolisis dan hasil pemeriksaan serologis yang membuktikan adanya antibodi anti-eritrosit yang dapat terdeteksi melalui *direct antiglobulin test* (DAT)^(1,8). Saat ini strategi penanganan pasien AIHA adalah tergantung pada penyebab yang mendasarinya.

DEFINISI

Anemia hemolitik autoimun (*Autoimmune Hemolytic Anemia* = AIHA/AHA) merupakan jenis anemia yang relatif jarang terjadi. Kelainan ini terjadi ketika sistem kekebalan tubuh bekerja melawan antigen tubuh sendiri. Dalam hal ini terdapat autoantibodi yang menyerang antigen sel eritrosit tubuh sendiri. Hal ini dapat menyebabkan eritrosit mengalami destruksi atau hancur lebih cepat daripada eritrosit yang dibuat oleh sumsum tulang. Umur eritrosit pada orang dewasa normalnya adalah 120 hari. Namun dalam hal ini,

eritrosit hanya dapat bertahan kurang dari 100 hari⁽¹⁻³⁾.

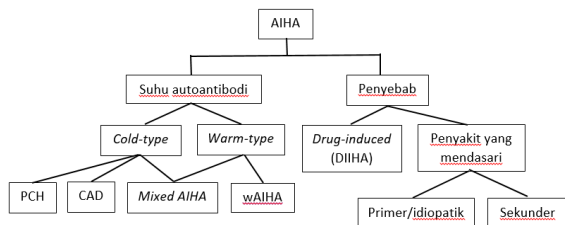
Sumber: Packman, 2015; Michalak, Olewicz-Gawlik and Rupa-Matysek, J., 2020

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan penelitian prevalensi AIHA sebesar 17:100.000 orang pertahun dengan angka kematian hingga 11%. Sebuah penelitian pada tahun 1980 hingga 2016 juga menyebutkan insiden AIHA terjadi sebanyak 1,77 kasus dari 100.000 orang per tahun^(4,5). Penyakit ini sering terjadi pada usia lebih dari 40 tahun namun hal ini tetap tidak menutup kemungkinan juga terjadi pada anak usia dini⁽⁹⁾. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 melaporkan kejadian anemia di Indonesia sebesar 21,7 % dan sekitar 5% di antaranya adalah anemia hemolitik dengan insiden berkisar 1-3 kasus per 100.000 orang per tahun dan angka kematian berkisar antara 20-50%, bergantung pada penyakit yang mendasari munculnya penyakit AIHA tersebut^(5,10).

ETIOLOGI

Secara umum AIHA dapat diklasifikasikan sebagai berikut.



Gambar 1: Klasifikasi AIHA

Diadaptasi dari: Packman, 2015; Michalak, Olewicz-Gawlik and Rupa-Matysek, J., 2020

Berdasarkan gambar di atas AIHA dapat diklasifikasikan berdasarkan suhu autoantibodi yang mengikat eritrosit dan penyebab yang mendasarinya. Apabila tidak ada penyakit yang mendasari, maka disebut sebagai AIHA idiopatik atau primer, sedangkan apabila AIHA terjadi sebagai manifestasi atau komplikasi dari suatu penyakit lain, maka disebut sebagai AIHA sekunder dengan ketentuan AIHA dan penyakit tersebut muncul secara bersamaan. Adapun klasifikasi dan etiologi AIHA dapat ditunjukkan pada tabel sebagai berikut^(4,11).

Tabel 1. Klasifikasi AIHA berdasarkan etiologi

No.	Jenis AIHA	Etiologi
1.	Warm AIHA	a. Primer: Idiopatik b. Sekunder: <ol style="list-style-type: none"> 1) Penyakit limfoproliferatif: <i>Hodgkin's lymphoma</i> dan <i>non-Hodgkin's lymphoma</i> 2) Penyakit autoimun: SLE, <i>sclerosis sistemik</i>, <i>Sjögren syndrome</i>, reumatid arthritis, colitis ulseratif, PBC 3) Keganasan solid: <i>thymoma</i>, ovarian atau karsinoma prostat 4) Infeksi virus: HCV, HIV, VZV, CMV, SARS-CoV-2 5) Infeksi bakteri: <i>tuberculosis</i>, <i>pneumococcal</i> 6) <i>Leishmania parasites</i> 7) <i>Sarcoidosis</i> 8) Sindrom defisiensi imun primer: CVID, ALPS 9) Transplantasi sumsum tulang atau transplantasi organ padat
2.	CAD	a. Idiopatik Proliferasi limfosit B klonal atau tanpa limfoma simptomatik b. Sekunder <ol style="list-style-type: none"> 1) Penyakit limfoproliferatif: <i>Waldenström macroglobulinemia</i>, <i>non-Hodgkin's lymphoma</i> 2) Infeksi: <i>Mycoplasma pneumonia</i>, <i>infectious mononucleosis</i>, virus Epstein-Barr, parvovirus B19, adenovirus, influenza

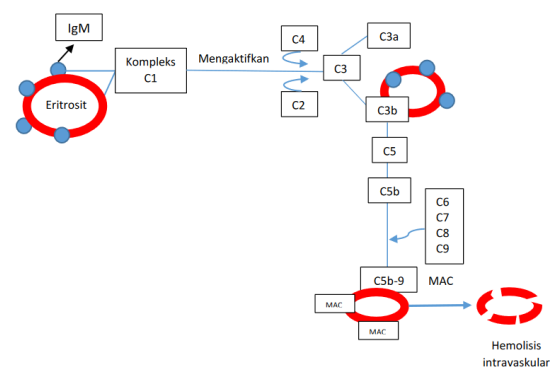
		virus, infeksi VZV, dan sifilis 3) Penyakit autoimun 4) <i>Post-allogeneic</i> HSCT
3.	PCH	a. Infeksi bakteri: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , infeksi E.coli dan sifilis b. Infeksi virus: adenovirus, virus influenza A, infeksi VZV, gondongan, dan campak c. Gangguan mieloproliferatif
4.	Mixed AIHA	a. Limfoma b. SLE c. Infeksi
5.	DIHA	a. Antibiotik: <i>cephalosporins</i> , <i>betalactamase inhibitors</i> , <i>cotrimoxazole</i> b. Antiviral: HAART (<i>highly active antiretroviral therapy</i>) c. Antibodi monoklonal anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumad d. Kemoterapi: <i>carboplatin</i> , <i>oxaliplatin</i> e. NSAID: <i>diclofenac</i> f. Lainnya: <i>methyl dopa</i>

jalur klasik adalah IgM, IgG1, IgG2, dan IgG3. IgM merupakan aglutinin tipe dingin yang berikatan dengan antigen polisakarida pada permukaan sel eritrosit pada suhu dibawah suhu tubuh (4°C). Sedangkan IgG adalah aglutinin hangat karena bereaksi dengan antigen permukaan sel eritrosit pada suhu tubuh (37°C). Pada aktivasi komplemen jalur klasik, reaksi diawali dengan aktivasi protein C1 (*recognition unit*). Protein C1 berikatan dengan kompleks imun antigen-antibodi dan menjadi aktif serta mampu mengkatalisis reaksi-reaksi pada jalur klasik. Fragmen C1 akan mengaktifkan C4 dan C2 yang kemudian menjadi kompleks C4b,2b (C3-convertase). C4b,2b akan memecah C3 menjadi bentuk fragmen C3b dan C3a. C3b mengalami perubahan konformasional sehingga mampu berikatan secara kovalen dengan partikel yang mengaktifkan komplemen (sel eritrosit berlabel antibodi). C3 akan membelah lagi menjadi C3d, C3g, dan C3c. C3d dan C3g akan tetap berikatan pada membran sel eritrosit yang merupakan produk akhir dari aktivasi C3. Sedangkan C3b akan membentuk kompleks dengan C4b,2b yaitu menjadi C4b2b3b (C5 convertase). Hingga akhirnya sistem komplemen akan memecah C5 menjadi C5a (anafilatoksin) dan C5b yang akan masuk ke kompleks penghancur membran (C5-C9). Kompleks tersebut akan menyisip ke membran sel yang mengakibatkan permeabilitas membran terganggu hingga akhirnya air dan ion akan masuk ke dalam sel eritrosit sehingga sel membengkak dan ruptur⁽¹⁾.

PATOFISIOLOGI

AIHA disebabkan oleh meningkatnya destruksi eritrosit yang dipicu oleh reaksi autoantibodi terhadap antigen eritrosit baik dengan aktivasi komplemen atau tanpa aktivasi komplemen⁽⁶⁾. Dalam patogenesis AIHA, secara umum terjadi secara intravaskuler dan ekstrasvaskuler serta diperkirakan merupakan hasil dari interaksi antara faktor predisposisi genetik dan faktor lingkungan. Semua komponen sistem imun terlibat dalam patogenesis AIHA seperti autoantibodi, sitokin, sistem komplemen, fagosit, limfosit B dan T termasuk sel T CD8+ sitotoksik dan sel pengatur CD4+ T (T reg), serta sel *Natural Killer* (NK)⁽⁷⁾.

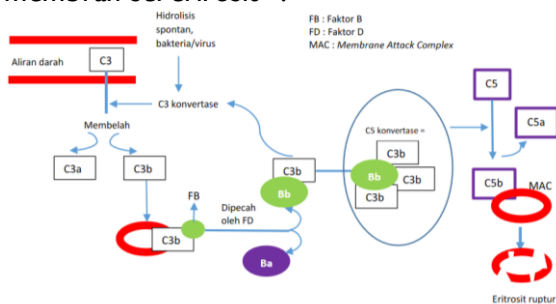
Pada hemolisis intravaskuler, AIHA terjadi melalui aktivasi sistem komplemen yang akan diaktifkan melalui dua jalur, yaitu jalur klasik dan jalur alternatif. Adapun antibodi yang mengaktifkan



Gambar 2: Jalur intravaskuler patofisiologi AIHA melalui aktivasi sistem komplemen jalur klasik. Diadaptasi dari: Michalak, Olewicz-Gawlik and Rupa-Matysek, J., 2020

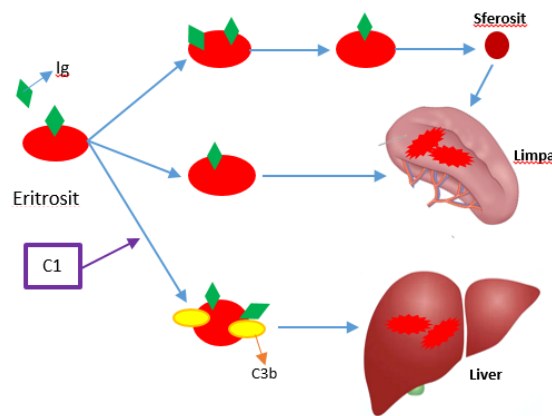
Pada aktivasi komplemen jalur alternatif, terjadi reaksi langsung yang mengaktifkan C3. C3 yang ada dalam aliran darah, secara spontan akan

membelah dengan kecepatan rendah menjadi C3a dan C3b. C3b yang terbentuk akan berikatan dengan membran eritrosit. Kemudian faktor B akan melekat pada C3b, dan faktor B nantinya akan dipecah oleh D menjadi Ba dan Bb. Bb (protease serin) akan tetap melekat pada C3b, yaitu menjadi C3bBb yang akan memecah kembali molekul C3 menjadi C3a dan C3b sehingga kadar C3b menjadi lebih banyak yang mengakibatkan sinyal menjadi lebih kuat. Selanjutnya C5 berikatan dengan C3b yang kemudian oleh Bb dipecah menjadi C5a dan C5b. C5b tersebut yang akan menghancurkan membran sel eritrosit⁽¹⁾.



Gambar 3: Jalur intravaskuler patofisiologi AIHA melalui aktivasi sistem komplemen jalur alternatif Diadaptasi dari: Keir, Marks and Kim, 2012

Destruksi eritrosit secara ekstravaskuler, terjadi pada sistem retikuloendotelial (RES). Eritrosit disensitisasi dengan IgG yang tidak berikatan dengan komplemen atau berikatan tetapi tidak terjadi aktivasi komplemen. IgG adalah autoantibodi monomer yang lemah sehingga untuk destruksi eritrosit perlu dimediasi melalui *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Kemudian ADCC dimediasi oleh sel-sel sistem monosit-makrofag memfagosit eritrosit melalui fragmen IgG-Fc yang terjadi di limpa dan fraksi komplemen C3b yang terjadi di hati. Permukaan makrofag mengekspresikan reseptor Fc dari molekul immunoglobulin yang memungkinkan eritrosit menjadi terlapisi autoantibodi sehingga terperangkap dan terfagositosis di limpa. Namun, seringkali fagositosis yang terjadi di limpa tidak sempurna dan menyisakan sferosit, yaitu bentukan eritrosit seperti bola dan lebih kecil sehingga pada apusan darah tepi pasien AIHA akan banyak ditemukan bentukan sferosit^(1,7).



Gambar 4: Jalur ekstravaskuler patofisiologi AIHA Diadaptasi dari: Berentsen and Sundic, 2015

GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis AIHA ditentukan oleh adanya penyakit yang mendasari, derajat hemolisis, serta bergantung pada jenis autoantibodi. Pada pemeriksaan fisik, temuan umum pada pasien AIHA adalah pucat, ikterus pada mukosa kulit, splenomegali, dan hepatomegali. Kelelahan berat, dispnea, hipotensi, takikardia, dan murmur ejeksi sistolik yang lembut dapat muncul tergantung pada tingkat keparahan dan ketajaman onset dari anemianya. Dalam bentuk kronis, gejala seperti batu empedu dan kelebihan zat besi (seperti peningkatan feritin dan saturasi transferin) juga sering terjadi. Sekitar 10-15% dari AIHA memiliki presentasi klinis yang parah, terutama ketika seseorang terkena trombositopenia bersamaan dengan hadirnya perdarahan terkait (sindrom Evans). Gambaran klinis mungkin dipersulit oleh adanya infeksi serius, terutama setelah pasien melakukan splenektomi dan pada pasien yang kambuh kembali setelah banyak mengkonsumsi obat. Adapun tanda dan gejala klinis pada tiap-tiap jenis AIHA adalah sebagai berikut^(6,7).

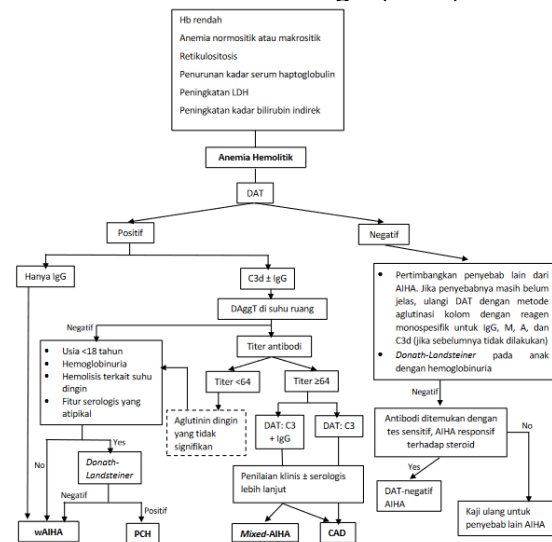
Tabel 2. Tanda dan gejala klinis berdasarkan jenis AIHA

Sumber: Chaundary and Das, 2014; Packman, 2015

No.	Jenis AIHA	Tanda dan Gejala Klinis
1.	Warm AIHA	a. Anemia ringan hingga berat b. Ikterus c. Pada kasus yang berat, pasien dapat mengalami hepatosplenomegali. d. Demam e. Pucat f. Hiperpnea g. Takikardi h. Angina atau gagal jantung
2.	CAD	a. Leukemia limfositik kronis b. Limfoma derajat ringan c. Anemia d. Makroglobulinemia Waldenstrom e. Hemoglobinuria f. Ikterus g. Livedo retikularis h. Akrosianosis pada tangan, kaki, hidung, dan telinga i. Ulserasi kulit j. Splenomegali
3.	PCH	a. Nyeri di punggung atau kaki b. Kram perut c. Sakit kepala d. Menggigil e. Demam f. Hemoglobinuria g. Fenomena Raynaud h. Urtikaria
4.	Mixed AIHA	Dapat menyebabkan eksaserbasi parah yang kadang-kadang dapat menyebabkan anemia berat.
5.	DIIHA	Gambaran klinisnya bervariasi serupa dengan anemia hemolitik lainnya dan biasanya dijumpai pasien dengan jaundice dan urin yang berwarna gelap.

DIAGNOSIS

Penegakkan diagnosis AIHA dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis dapat dijumpai pasien dengan rasa lelah, sesak napas, mudah mengantuk, riwayat pemakaian obat, dan riwayat penyakit sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dalam keadaan pucat, ikterik, splenomegali, dan hemoglobinuria. Sedangkan pada pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium ditemukan kadar hemoglobin rendah, anemia normositik atau makrositik, retikulositosis, kadar serum haptoglobin menurun, peningkatan dehidrogenase laktat (LDH), kadar bilirubin indirek meningkat, dan pada pemeriksaan morfologi darah tepi menunjukkan adanya proses fragmentasi pada eritrosit seperti skistosit, sferosit, *helmet cell* dan retikulosit. Selain itu, dilakukan pemeriksaan untuk mendeteksi autoantibodi pada eritrosit yaitu dengan *direct coombs test (direct antiglobulin test/DAT)* yang menunjukkan hasil positif. Pada DAT dilakukan penentuan tipe antibodi yang terlibat dengan penggunaan antibodi spesifik terhadap IgG dan C3d. Jika eritrosit dilapisi dengan IgG atau IgG ditambah C3d, tipe antibodi tersebut adalah antibodi hangat (wAIHA). Namun apabila eritrosit hanya dilapisi dengan C3d saja, maka tipe antibodi tersebut adalah dingin (CAD)^(1,8).



Gambar 5: Algoritma diagnosis AIHA
Diadaptasi dari: Setiati, S. Alwi, Idrus Sudoyo A. W, 2014; Hill and Hill, 2018

CAD juga dapat didiagnosis dengan DAT positif C3d ± IgG dengan syarat gambaran klinis



yang konsisten dan titer antibodi tipe dingin yang tinggi (titer $\geq 1:64$ pada suhu 4°C). Pada *mixed* AIHA dapat didiagnosis dengan DAT positif untuk IgG dan C3d dengan titer antibodi tipe dingin yang rendah ($< 1:64$) pada suhu sekitar $30-37^{\circ}\text{C}$. Selanjutnya untuk PCH biasanya terjadi pada anak-anak dengan hasil tes *Donath-Landsteiner* yang positif atau DAT yang positif maupun negatif dengan syarat pasien berusia < 18 tahun, hemoglobinuria, serta gejala terkait flu. Sedangkan pada DIIHA temuan hematologi serupa dengan antibodi wAIHA dan menunjukkan peningkatan retikulosit serta gejala anemia pada umumnya. Selain itu dapat dilakukan juga dengan *indirect coombs test* (*indirect antiglobulin test/IAT*) untuk mendeteksi autoantibodi yang terdapat pada serum. Immunoglobulin yang beredar pada serum akan berikatan pada sel-sel reagen dan dapat terdeteksi dengan antiglobulin sera yang ditandai dengan terjadinya aglutinasi (penggumpalan)⁽¹⁴⁾.

TATALAKSANA

Tatalaksana yang diberikan pada pasien AIHA tergantung pada jenis AIHA yang diderita. Berikut tatalaksana berdasarkan jenis-jenis AIHA.

1. Warm AIHA

Tatalaksana *warm* AIHA dapat menggunakan kortikosteroid, splenektomi, serta obat immunosupresif konvensional. Kortikosteroid merupakan obat lini pertama yang diberikan pada pasien wAIHA, yaitu berupa prednison dengan dosis awal $1-1,5$ mg/kgBB/hari selama 1-3 minggu hingga kadar hemoglobin mencapai lebih dari 10 g/dL. Respon biasanya terjadi setelah minggu kedua. Namun, apabila tidak merespon atau perbaikan yang baik mulai terjadi pada minggu ketiga, terapi tersebut dapat dikatakan tidak efektif. Apabila hemoglobin menunjukkan kondisi stabil, maka dosis prednison harus dikurangi secara bertahap dan perlahan menjadi $20-30$ mg per hari, kemudian dikurangi 5 mg setiap 1-2 minggu hingga dosis 15 mg, selanjutnya $2,5$ mg setiap dua minggu sekali dengan tujuan menghentikan obat tersebut. Pasien AIHA harus dirawat dengan minimal tiga atau empat bulan dengan prednison dosis rendah (<10 mg/hari). Terapi AIHA jangka panjang harus pula diberikan bifosfonat, vitamin D, kalsium dan suplementasi asam folat. Pada pasien dengan *Evans Syndrome* perlu diberikan metilprednisolon IV $100-$

200 mg/hari selama 10-14 hari atau $250-1000$ mg/hari selama 1-3 hari. Pasien yang tidak responsif dengan terapi lini pertama harus menjalani evaluasi ulang diagnostik untuk mengetahui penyakit yang mendasari⁽¹¹⁾.

Selanjutnya, terapi lini kedua terdapat beberapa pilihan yakni splenektomi dan rituximab. Splenektomi dianggap pengobatan lini kedua yang paling efektif untuk *warm* AIHA. Meskipun efektif, terdapat beberapa kelemahan splenektomi yakni efektivitasnya tidak terkait dengan durasi penyakit, respons terhadap steroid, dan sekuestrasi limpa. Disamping itu, splenektomi juga dikaitkan dengan terjadinya komplikasi bedah seperti emboli paru, perdarahan intra-abdomen, hematoma dinding abdomen, serta abses abdomen. Sepsis yang parah merupakan bentuk komplikasi terbesar. Sedangkan rituximab merupakan antibodi monoklonal untuk antigen CD20 yang diekspresikan oleh sel B. Rituximab dengan dosis rendah 100 mg/minggu selama 4 minggu terbukti efektif pada pasien dengan AIHA yang gagal merespon obat konvensional. Obat immunosupresif juga dapat digunakan untuk terapi AIHA seperti azathioprine ($100-150$ mg/hari) dan siklofosamid (100 mg/hari). Danazol merupakan bentuk steroid anabolik sintetik yang dapat digunakan bersamaan atau setelah steroid diberikan. Pilihan terakhir untuk *warm* AIHA adalah alemtuzumab yakni antibodi monoklonal anti-CD52 yang terbukti efektif namun tingkat toksisitasnya sangat tinggi. Terapi suportif untuk pasien AIHA dapat diberikan seperti transfusi eritrosit untuk dapat mempertahankan hemoglobin hingga pengobatan tertentu menjadi efektif. Penggunaan transfusi tergantung dari penyakit penyerta pasien, onset, dan tingkat anemia pasien⁽¹¹⁾.

2. CAD

Tatalaksana pasien CAD berdasarkan keparahan anemia, ketergantungan transfusi, serta gejala yang mendasarinya. Tindakan pada CAD yang asimtomatik yaitu mengurangi paparan suhu dingin serta pemberian transfusi saat musim dingin. Terapi lini pertama pada pasien CAD yakni pemberian steroid yang saat ini tidak dianjurkan kembali. Obat immunosupresif sitotoksik konvensional dapat diberikan karena menunjukkan efek yang baik. Obat yang dapat diberikan yakni klorambusil atau siklofosamid. Splenektomi tidak efektif diberikan pada pasien CAD. Hal ini dikarenakan pada kasus



CAD terjadi hemolisis ekstravaskuler eritrosit terutama di hati dan hemolisis intravaskuler terjadi di dalam pembuluh darah⁽¹¹⁾.

3. PCH

Pada 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⁽⁵⁾.

4. Mixed AIHA

Pada pasien *mixed* AIHA terapi yang digunakan cenderung mengarah pada terapi wAIHA. Umumnya pasien akan menjalani terapi steroid, agen immunosupresif, serta splenektomi. Selanjutnya, untuk memaksimalkan proses pemulihan, penyakit yang mendasari harus juga ditangani⁽¹⁵⁾.

5. DIIHA

Tatalaksana pada kasus DIIHA yaitu segera menghentikan penggunaan obat yang menyebabkan terjadinya hemolisis yang sebelumnya telah terbukti secara klinis. Pasien tipe ini biasanya akan sembuh setelah beberapa hari menghentikan penggunaan obatnya, tetapi beberapa diantaranya juga membutuhkan waktu berbulan-bulan untuk pemulihan yang maksimal. Selain itu apabila terjadi kasus hemolisis berat, maka dapat diberikan steroid sebagai terapinya serta dapat juga diberikan transfusi eritrosit⁽¹⁵⁾.

KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, melaporkan bahwa angka kelangsungan hidup pada pasien wAIHA sebesar 73% pada 10 tahun, namun diperkirakan angka kelangsungan hidup akan terus meningkat dan juga sangat bergantung pada perjalanan penyakit yang mendasari⁽⁷⁾. Secara umum angka mortalitas kasus AIHA diperkirakan sekitar 10%⁽⁴⁾. Pada anak-anak, wAIHA menunjukkan kelangsungan hidup yang terbatas setelah berespons cepat dengan glukokortikoid, dan biasanya terjadi setelah infeksi akut atau imunisasi. Anak-anak yang mengalami perbaikan dari fase hemolitik awal memiliki prognosis yang baik dan kemungkinan tidak relaps, kecuali anak dengan usia cenderung lebih tua dengan wAIHA yang kronis. Untuk angka mortalitas wAIHA pada anak berkisar 10-30%, di mana kematian lebih tinggi pada wAIHA kronis yaitu disertai trombositopenia

imun simultan (sindrom Evans)⁽¹¹⁾. Selain itu, splenektomi pada intervensi wAIHA dapat dikaitkan dengan komplikasi bedah, seperti emboli paru, perdarahan intra-abdominal, abses abdominal, hematoma dinding abdomen, dan sepsis berat yang merupakan komplikasi yang paling ditakuti karena tingkat kematian hingga 50%⁽⁷⁾.

Pada pasien dengan CAD memiliki prognosis yang lebih baik dan angka kelangsungan hidup yang dapat bertahan selama bertahun-tahun. Namun, mortalitas pada CAD juga dapat terjadi apabila terdapat infeksi, anemia berat, atau limfoma yang mendasari penyakit tersebut. Penyakit CAD pascainfeksi dapat pulih secara mandiri dalam beberapa minggu. Sedangkan, PCH pascainfeksi dapat pulih secara spontan dalam beberapa hari bahkan minggu setelah onset. Selain itu, pasien dengan PCH idiopatik kronis dapat bertahan hidup walaupun terjadi paroksisma hemolisis. Pada pasien DIIHA juga memiliki prognosis yang baik sama seperti CAD. Namun demikian, hemolisis yang ekstrem dapat menyebabkan gagal ginjal bahkan kematian⁽¹¹⁾.

KESIMPULAN

Anemia hemolitik autoimun adalah penyakit yang ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap eritrosit sehingga eritrosit mudah mengalami destruksi. AIHA merupakan salah satu jenis penyakit yang langka dan bersifat heterogen. AIHA dapat diklasifikasikan menjadi AIHA tipe hangat (*Warm AIHA/wAIHA*), AIHA tipe dingin (*Cold Agglutinin Disease/CAD*), *Paroxysmal Cold Hemoglobinuri* (PCH), AIHA tipe campuran, dan AIHA diinduksi oleh obat. Jumlah kasus AIHA tipe hangat masih mendominasi dibandingkan dengan tipe lainnya serta menimbulkan prognosis yang lebih buruk. Pemeriksaan penunjang yang dapat membantu mencari penyebab hemolisis, yaitu melalui pemeriksaan apusan darah tepi dan *direct antiglobulin test* (DAT). Pemeriksaan penunjang ini dapat mengarahkan, mengonfirmasi diagnosis, serta menyingkirkan diagnosis banding. Penanganan pasien AIHA berbeda-beda sesuai dengan penyebab yang mendasarinya. Namun, AIHA masih merupakan penyakit yang mendapatkan kesulitan dalam pengobatannya oleh karena itu penting untuk mengembangkan penelitian pada pasien AIHA terutama di Indonesia.



DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati, S. Alwi, Idrus Sudoyo A. W D. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta Pusat: Internal Publishing; 2014.
2. Bakta IM. Hematologi Klinik Ringkas. Jakarta: EGC; 2020.
3. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020;11(946).
4. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matyssek, J. et al. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing* [Internet]. 2020;17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00208-7>
5. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014;99(10).
6. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematol (United States)* [Internet]. 2016;2016. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.690>.
7. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy. *J Clin Med*. 2020;9.
8. Sudulagunta SR, Kumbhat M, Sodalagunta MB, Settikere Nataraju A, Bangalore Raja SK, Thejaswi, K. C. et al. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical Profile and Management. *J Hematol*. 2017;6.
9. Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: A systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv*. 2019;3.
10. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2014;4(6). Available from: <https://doi.org/10.1586/ehm.11.60>
11. Packman CH. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemotherapy* [Internet]. 2015;42. Available from: <https://doi.org/10.1159/000440656>.
12. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: Current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6.
13. Berentsen S, Sundic T. Red Blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: Role of complement and potential new targets for therapy. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/363278>
14. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Am Soc Hematol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.382>.
15. Chaundary R, Das SS. Autoimmune Hemolytic Anemia: From Lab to Bedside. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2014;8(5-12). Available from: <https://doi.org/10.4103/0973-6247.126681>.