

Profil Pasien Anemia Hemolitik Auto Imun (AHAI) dan Respon Pengobatan Pasca Terapi Kortikosteroid di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo

Auto Immune Hemolytic Anemia (AIHA) Patients Profile and Treatment Response to Corticosteroids in Cipto Mangunkusumo Hospital

Wulyo Rajabto¹, Djumhana Atmakusuma¹, Siti Setiati²

¹Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Wulyo Rajabto. Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: wulyo02@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Anemia hemolitik auto imun (AHAI) merupakan salah satu penyakit imunologi yang menyebabkan hemolisis. Data mengenai karakteristik demografi dan respon pengobatan AHAI, khususnya pemberian kortikosteroid belum banyak didapatkan di Indonesia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil pasien-pasien AHAI dan respon pengobatannya setelah mendapatkan kortikosteroid.

Metode. Desain studi potong lintang dilakukan menggunakan status rekam medik pasien AHAI yang berobat jalan di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo selama 5 tahun (2004-2008). Variabel yang diteliti meliputi karakteristik demografi, klasifikasi AHAI dan etiologinya, serta respon pengobatannya setelah mendapatkan kortikosteroid dosis inisial setara prednison 1-1,5 mg/kgbb/hari selama 3-4 minggu, respon positif ditandai oleh meningkatkan kadar Hb ≥ 10 g/dL.

Hasil. Dari total 50 subjek, didapatkan 92% AHAI tipe hangat, 6% tipe dingin dan 2% campuran. Etiologi AHAI tipe hangat adalah idiopatik atau primer (54,3%), sedangkan etiologi tipe sekunder adalah lupus eritematosus sistemik/LES (41,3%), hepatitis autoimun (2,2%) dan leukemia limfositik kronik (2,2%). Karakteristik serologis tes Coombs pada AHAI tipe hangat adalah kombinasi anti-IgG + anti-C3 (84,8%) dan anti IgG (15,2%). Proporsi subjek AHAI tipe hangat yang memiliki positif dengan kortikosteroid adalah 71,7%. Etiologi AHAI tipe dingin adalah idiopatik atau primer (66,7%) dan mieloma multipel (33,3%). Tes Coombs menunjukkan anti-C3 dan ditemukannya cold antibody. Semua subjek AHAI tipe dingin berespon negatif setelah mendapatkan kortikosteroid. Didapatkan etiologi AHAI tipe campuran primer yang berespon positif setelah mendapatkan kortikosteroid dan tes Coombs menunjukkan anti-IgG + anti-C3 disertai antibody non-specific dengan titer yang tinggi.

Simpulan. Mayoritas subjek AHAI adalah AHAI tipe hangat. Proporsi subjek AHAI tipe hangat yang berespon positif setelah mendapatkan kortikosteroid 71,7%, AHAI tipe campuran juga berespon positif, sedangkan semua subjek AHAI tipe dingin berespon negatif.

Kata Kunci: AHAI tipe dingin, AHAI tipe hangat, AHAI tipe campuran, kortikosteroid, respon pengobatan

ABSTRACT

Introduction. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is one of the immunological diseases that causes hemolysis. Data on demographic characteristics and treatment response of AIHA patients has not available in Indonesia. This study was conducted to identify the profile of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) patients and their response of treatment after receiving corticosteroid treatment

Methods. This cross-sectional study used data from the medical records of AIHA patients in the outpatient clinic division of the Hematology-Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital between 2004-2008 which included: patient demography characteristics, AIHA classification and etiology, as well as the response of treatment to initial dose of corticosteroid, equivalent to prednisone 1-1,5 mg/kgbw/day for 3-4 weeks; with positive response marked by increase of Hb ≥ 10 g/dL.

Results. From total of 50 subjects, the proportion of warm type, cold type and mix type were 92%, 6% and 2%, respectively. Most of the etiology of AIHA warm type was idiopathic or primary (54.3%), whereas the etiology of secondary type were systemic lupus erythematosus/LES (41.3%), autoimmune hepatitis (2.2%) and chronic lymphocytic leukemia (2.2%). Characteristics of serological Coombs tests on AIHA warm type were combination of anti-IgG + anti-C3 (84.8%) and the anti-IgG (15.2%). Meanwhile, the proportion of subjects with AIHA warm type that has a positive response to corticosteroids were 71.7%. This study found that the etiology of AIHA cold type were idiopathic or primary (66.7%) and multiple myeloma (33.3%). Coombs tests showed an anti-C3 and cold antibody and all subjects had negative response to corticosteroids. This study also found the etiology of AIHA mixed type was primary, had positive response to corticosteroids and Coombs test demonstrated anti-IgG + anti-C3 accompanied by a non-specific antibody with high titer.

Conclusions. The majority of AIHA subjects are warm type AIHA, with a small portion being cold and mixed type. The proportion of warm type AIHA that respond positively to corticosteroids is 71.7%. All cold type AIHA subjects do not respond to corticosteroids while mixed type AIHA subjects show positive response.

Keywords: cold type AIHA, mixed type AIHA, response to steroid treatment, warm type AIHA

PENDAHULUAN

Anemia hemolitik auto imun (AHAI) merupakan salah satu penyakit imunologi didapat yang mana eritrosit pasien diserang oleh autoantibodi yang diproduksi sistem imun tubuh pasien sendiri, sehingga mengalami hemolisis.¹ AHAI diklasifikasikan kedalam tiga tipe, yaitu tipe hangat (80%-90%), tipe dingin yang terdiri dari *Cold Agglutinin Disease* (10-20% kasus AHAI) dan *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria* (<1% kasus AHAI), serta tipe campuran (Sekitar 8% kasus AHAI). Sedangkan, berdasarkan ada atau tidaknya penyakit yang mendasari AHAI dibagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder.²⁻⁴

AHAI adalah salah satu penyebab anemia normositik normokrom yang potensial yang bisa diobati.^{5,6} Walaupun merupakan salah satu anemia yang sudah dikenal sejak lama, AHAI merupakan penyakit yang jarang ditemukan dengan perkiraan insiden kasus 1 per 100.000 penduduk pada populasi umum pertahun.⁷ Pada sebuah rumah sakit jarang dijumpai lebih dari 5-6 kasus AHAI baru dalam setahun, namun di pusat rujukan yang besar dapat ditemukan 15-30 kasus baru setiap tahun.^{7,8}

Profil karakteristik demografi pasien-pasien AHAI berdasarkan data-data kepustakaan di luar negeri sudah terdokumentasi lengkap, dengan mayoritas kasus-kasus AHAI disebabkan oleh AHAI tipe hangat.⁹ Laporan karakteristik demografi pasien AHAI di Indonesia masih sedikit, yakni oleh Wirawan dan Pusparini¹⁰ pada tahun 1995-1998 (18 kasus) dan oleh Atmakusuma dan Anggoro¹¹ pada tahun 1998.

Penatalaksanaan awal AHAI tipe hangat adalah pemberian kortikosteroid yang efektif untuk menurunkan hemolisis.¹² Respon pengobatan AHAI tipe hangat terhadap

kortikosteroid berdasarkan literatur berkisar antara 60-90% setelah mendapatkan pengobatan kortikosteroid 3-4 minggu.¹³⁻¹⁵ Pada AHAI tipe dingin, kortikosteroid seringkali tidak efektif, sedangkan pada tipe campuran tampaknya memberikan respon terhadap kortikosteroid yang mirip dengan AHAI tipe hangat.¹²⁻¹⁵ Namun, data tentang proporsi respon pengobatan pasien-pasien AHAI terhadap kortikosteroid di Indonesia masih jarang ditemukan, yaitu hanya pernah dilaporkan pada satu laporan kasus pada tahun 2005.^{16,17}

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil pasien-pasien AHAI dan respon pengobatannya setelah mendapatkan kortikosteroid.

METODE

Penelitian ini dilakukan menggunakan desain potong lintang menggunakan status rekam medik pasien-pasien AHAI yang berobat jalan di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik dan Instalasi Rawat Inap B Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo selama periode 5 tahun (2004-2008). Data yang dikumpulkan melalui rekam medik meliputi karakteristik sampel (usia dan jenis kelamin), Tes Coombs, dan respon pengobatan AHAI terhadap kortikosteroid. Kortikosteroid yang dimaksud yaitu yang setara prednison 1-1,5 mg/kgbb/hari selama 3-4 minggu yang mana respon positif ditandai oleh meningkatkan kadar Hb ≥ 10 g/dL.

Tes Coombs dilakukan untuk mendeteksi antibodi (IgG atau C3) yang melekat pada permukaan sel darah merah. Sel darah merah yang memiliki antibodi yang melekat apabila diinkubasi dengan serum *anti-human* akan mengalami proses aglutinasi.

Data yang telah terkumpul selanjutnya diolah dengan menggunakan SPSS 16.0 untuk mendapatkan karakteristik subjek penelitian dan proporsi subjek penelitian yang berespon positif terhadap kortikosteroid.

HASIL

Jenis AHAI berdasarkan karakteristik temperatur pada penelitian ini adalah AHAI tipe hangat, dingin dan campuran dengan persentase masing-masing secara berturut-turut yaitu 92%, 6% dan 2% (Tabel 1). Karakteristik subjek dengan AHAI tipe hangat dapat dilihat pada Tabel 2, sedangkan karakteristik subjek dengan AHAI tipe dingin dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 1. Proporsi AHAI berdasarkan karakteristik temperatur

Jenis AHAI	N (%)
Subjek AHAI	50 (100)
AHAI tipe hangat	46 (92)
AHAI tipe dingin	3 (6)
AHAI tipe campuran	1 (2)

Tabel 2. Karakteristik subjek AHAI tipe hangat

Karakteristik	
Usia, median (rentang), tahun	33 (19-77)
Jenis kelamin, n (%)	
Wanita	37 (80)
Pria	9 (20)
Serologis, n (%)	
Anti IgG + Anti C3	39 (84,8)
Anti IgG	7 (15,2)
Etiologi AHAI tipe hangat, n (%)	
Primer	25 (54,3)
Sekunder	
Lupus erythematosus sistemik	19 (41,3)
Hepatitis autoimun	1 (2,2)
Leukemia limfositik kronik	1 (2,2)

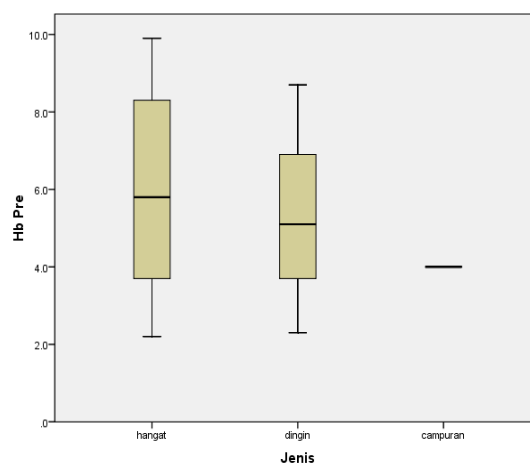
Tabel 3. Karakteristik subjek AHAI tipe dingin

Karakteristik	
Usia, median (rentang), tahun	64 (50-78)
Jenis kelamin, n (%)	
Wanita	0 (0)
Pria	3 (100)
Serologis tes Coombs, n (%)	
Anti C3	3 (100)
Etiologi, n (%)	
Primer	2 (66,7)
Sekunder, mieloma multipel	1 (33,3)

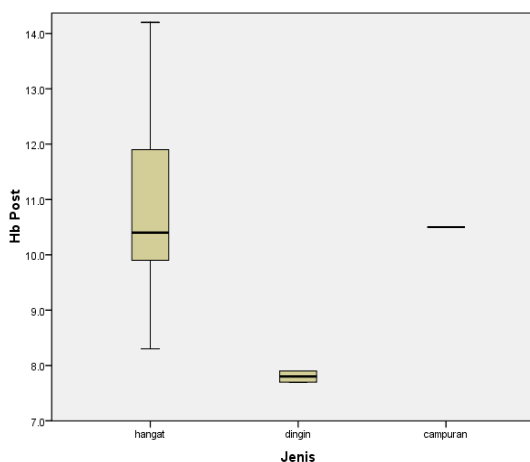
Pada penelitian ini, didapatkan satu subjek AHAI tipe campuran dari 50 subjek (2%) dengan usia 31 tahun dan jenis kelamin wanita. Karakteristik serologis tes Coombs pada pasien ini adalah kombinasi anti-IgG + anti-C3 disertai antibodi non-spesifik dengan titer 1:1024. Etiologi pada subjek ini adalah primer.

Hasil analisis mendapatkan nilai edian kadar Hb subjek AHAI tipe hangat, dingin dan campuran masing-masing sebelum mendapatkan kortikosteroid adalah 5,9

g/dL (SD 2,34 g/dL), 5,4 g/dL (SD 1,98 g/dL) dan 4,0 g/dL (Gambar 1). Sedangkan, median kadar Hb masing-masing subjek AHAI tipe hangat, dingin dan campuran setelah mendapatkan kortikosteroid adalah 10,8 g/dL (SD 1,52 g/dL), 7,8 g/dL (SD 0,14 d/dL), dan 10,5 g/dL (Gambar 2).



Gambar 1. Median kadar Hb subjek AHAI tipe hangat, dingin campuran sebelum mendapatkan kortikosteroid dosis insial setara prednison 1-1,5 mg/KgBB/hari selama 3-4 minggu



Gambar 2. Median kadar Hb subjek AHAI tipe hangat, dingin serta campuran setelah mendapatkan kortikosteroid dosis insial setara prednison 1-1,5 mg/KgBB/hari selama 3-4 minggu

Sebanyak 18 dari 50 subjek AHAI (36%) mendapatkan transfusi PRC (indikasi gagal jantung akibat anemia). Proporsi subjek AHAI tipe hangat yang berespon positif setelah mendapatkan kortikosteroid dosis insial setara prednison 1-1,5 mg/kgBB/hari selama 3-4 minggu adalah 71,7% (Tabel 4)

Tabel 4. Proporsi respon pengobatan pasien AHAI setelah mendapatkan kortikosteroid dosis inisial setara prednison 1-1,5 mg/KgBB/hari selama 3-4 minggu

Jenis dan Etiologi AHAI	Respon pengobatan	
	Positif, n (%)	Negatif, n (%)
AHAi tipe hangat	33 (71,3)	13 (28,3)
Primer	17 (68)	8 (32)
Sekunder		
Lupus Erythematosus sistemik	14 (73,7)	5 (26,3)
Hepatitis autoimun	1 (100)	0 (0)
Leukemia Limfositik kronik	1 (100)	0 (0)
AHAi tipe dingin	0 (0)	3 (100)
Primer	0 (0)	2 (100)
Sekunder:	0 (0)	1 (100)
Mieloma multipel		
AHAi tipe campuran	1 (100)	0 (0)
Primer	1 (100)	0 (0)
Sekunder	0 (0)	0 (0)

DISKUSI

Karakteristik Demografi Subjek AHAI

Jenis AHAI pada penelitian ini mayoritas disebabkan oleh AHAI tipe hangat (92%). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan data yang diperoleh oleh Packman²⁰ yang menemukan mayoritas kasus-kasus AHAI disebabkan oleh AHAI tipe hangat (80-90%). AHAI tipe dingin lebih jarang ditemukan jika dibandingkan dengan AHAI tipe hangat dan diketahui menyebabkan hanya 10-20% kasus-kasus AHAI.

Karakteristik Subjek AHAI Tipe Hangat

Pada penelitian ini proporsi AHAI tipe hangat adalah 92% dari seluruh subjek AHAI, dengan etiologi pada penelitian ini adalah primer (54,3%) dan sekunder (45,7%). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapati proporsi kasus AHAI tipe hangat adalah 80-90%, dengan etiologi primer sebanyak 50-55%.²⁰⁻²³

Pada penelitian ini mayoritas AHAI tipe hangat sekunder disebabkan oleh Lupus Erythematosus Sistemik (LES) sebanyak 41,3%, dengan penyebab lainnya ialah hepatitis autoimun (2,2%) dan leukemia limfositik kronik (2,2%). Hasil ini berbeda dengan laporan penelitian Sokol, dkk.⁸ yang mendapati sebanyak 45% pasien AHAI tipe hangat sekunder disebabkan oleh leukemia limfositik kronik, limfoma non-Hodgkin dan Hodgkin disease, sedangkan LES hanya sekitar 17% kasus. Studi menurut Engelfriet, dkk.²⁴ melaporkan bahwa pasien leukemia limfositik kronik merupakan penyebab paling banyak AHAI tipe hangat sekunder sebanyak 60,7%. Kemudian menurut Damon²³, penyakit keganasan limfoproliferatif merupakan penyebab sekunder AHAI tipe hangat yang paling sering (20%) jika dibandingkan dengan LES (5%).

Faktor-faktor lingkungan dan genetik kemungkinan

memengaruhi variabilitas antara populasi LES pada studi ini, sehingga berbeda bila dibandingkan dari beberapa penelitian lain. Prevalensi LES lebih sering ditemukan pada populasi Asia dibanding Kaukasia.²⁵ Semple dan Friedman¹⁸ menyatakan bahwa molekul *Human Leucocyte Antigen* (HLA)-DQ6 berkaitan dengan penyakit autoimun, yang mana HLA sendiri berkaitan terhadap penyakit autoimun.²⁶ Namun, saat ini belum terdapat bukti apakah molekul HLA-DQ6 berperan terhadap banyaknya pasien AHAI tipe hangat akibat LES bila dibandingkan dengan kepustakaan luar negeri. Wakeland, dkk.²⁷ telah mengidentifikasi bahwa lokus genetik pada gen Sle1, Sle2 dan Sle3 pada tikus bisa memicu timbulnya LES. Gen-gen ini mirip dengan kromosom manusia pada regio 1q21-23 dan 1q41 yang terbukti terkait dengan LES. Selain itu, defek genetik pada Fas/FasL dikaitkan juga dengan kemungkinan penyakit AHAI.²⁸ Namun, saat ini belum ada bukti yang menyatakan pengaruh gen Sle1, Sle2, Sle2 dan Fas/FasL terhadap banyaknya AHAI sekunder akibat LES pada studi ini apabila dibandingkan dengan kepustakaan luar negeri.

Mayoritas subjek AHAI tipe hangat pada penelitian ini berusia <40 tahun (80,4%). Hasil ini berbeda dengan data yang diperoleh penelitian sebelumnya yang mendoaoiti mayoritas pasien AHAI tipe hangat berusia >40 tahun.^{9,19-21} Perbedaan ini disebabkan karena mayoritas pasien pada penelitian luar negeri disebabkan oleh keganasan limfoproliferatif yang mana insiden tersebut banyak ditemukan pada pasien >40 tahun.

Pada penelitian ini, mayoritas pasien AHAI tipe hangat sekunder adalah akibat LES yang mana insiden terjadi pada pasien <40 tahun. Jenis kelamin pasien-pasien AHAI tipe hangat pada penelitian ini sebagian besar adalah wanita (80%), sedangkan pria hanya 20%. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian lainnya di luar negeri yang melaporkan bahwa terdapat perkiraan perbandingan yaitu 2:1 dengan predileksi wanita.^{9,19-21} Hal berkaitan dengan penyakit-penyakit autoimun yang lebih sering ditemukan pada wanita.

Karakteristik serologis tes Coombs pada AHAI tipe hangat pada penelitian ini yang tersering adalah kombinasi anti-IgG+ anti-C3 (84,8%) kemudian diikuti anti-IgG (15,2%). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan karakteristik serologis tes Coombs pada AHAI tipe hangat: anti-IgG (20-40%) dan anti-IgG+ anti-C3 (24%-63%).^{19,20,29} Selain berikatan dengan eritrosit pada suhu tubuh, autoantibodi IgG juga merupakan aktivator komplemen yang lemah sehingga pada pemeriksaan tes Coombs akan terdeteksi anti-IgG, anti-IgG+ anti-C3 atau anti-C3.^{9, 19-21,30}

Karakteristik Subjek AHAI Tipe Dingin

Proporsi AHAI tipe dingin pada penelitian ini adalah 6%. Hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang mendapati proporsi AHAI tipe dingin berkisar antara 15,6-25%.^{20,21,30} Sebanyak 66,7% subjek memiliki etiologi primer sedangkan sisanya adalah sekunder (33,3%) akibat multipel myeloma. Hasil ini tidak jauh berbeda dari kepustakaan yang menyatakan bahwa kebanyakan AHAI tipe dingin disebabkan oleh kasus-kasus idiopatik, sedangkan penyakit limfoproliferatif merupakan penyebab dominan sekunder.^{9,20,21,29-31}

Semua subjek pada AHAI tipe dingin berusia ≥ 40 tahun, masing-masing berusia 66 dan 78 tahun serta 50 tahun, yang semuanya berjenis kelamin pria. Hasil ini tidak jauh berbeda menurut Horwitz²⁹ dan Gehrs⁹ yang menyatakan pada umumnya AHAI tipe dingin primer dan sekunder memengaruhi orang dewasa saat >50 tahun, namun sedikit lebih banyak predileksi wanita dibanding pria. Sementara itu, karakteristik serologis tes Coombs pada 3 pasien AHAI tipe dingin adalah anti-C3 disertai *Cold antibody non-specific* masing-masing 1:16, 1:128 dan 1:1024. Jika dibandingkan dengan AHAI tipe hangat, maka pasien dengan tipe dingin menunjukkan hasil tes Coombs yang lebih homogen karena hanya anti-C3 yang terdeteksi.^{9,19,22,29,30}

Karakteristik Subjek AHAI Tipe Campuran

Pada penelitian ini hanya ditemukan 1 kasus AHAI tipe campuran primer pada wanita usia 32 tahun dengan karakteristik serologis tes Coombs adalah kombinasi anti-IgG+ anti C3.

Proporsi Respon Pengobatan

Proporsi AHAI tipe hangat yang berespon positif dengan kortikosteroid adalah 71,7%. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan studi oleh sebelumnya yang mendapati proporsi respon positif adalah 60-70%, 80% dan 70-80%.^{22,29,32} Selain menurunkan produksi antibodi, kortikosteroid mampu menurunkan jumlah reseptor Fc pada monosit. IgG mempunyai reseptor Fc, sedangkan komplemen tidak, hal ini menyebabkan respon pengobatan dengan steroid bisa dilihat pada waktu 4-7 hari.^{12,20,21} Selain itu, penelitian-penelitian pada hewan memperlihatkan bahwa prednison paling efektif bila eritrosit hanya diselimuti IgG dan paling tidak efektif bila diselimuti oleh komplemen.¹²

Dari 3 subjek dengan AHAI tipe dingin, tidak ada satupun yang berespon positif dengan kortikosteroid. Gertz mengatakan bahwa memang respon pengobatan

cold agglutinin disease terhadap steroid lebih rendah dibandingkan AHAI tipe hangat ($<20\%$).³²

Kadar Hb 1 subjek pada AHAI tipe campuran sebelum pengobatan adalah 4,0 g/dL dan kadar Hb setelah pengobatan adalah 10,5g/dL dengan respon positif. Menurut studi respon pengobatan dengan steroid, tipe campuran hampir sama dengan AHAI tipe hangat.^{9,30}

SIMPULAN

Mayoritas subjek AHAI adalah AHAI tipe hangat, sebagian kecil adalah AHAI tipe dingin dan AHAI tipe campuran. Proporsi subjek AHAI tipe hangat yang berespon positif setelah mendapatkan kortikosteroid 71,7%. Satu subjek AHAI tipe campuran berespon positif setelah mendapatkan kortikosteroid. Semua subjek AHAI tipe dingin berespon negatif setelah mendapatkan kortikosteroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mack P, Freedman J. Autoimmune Hemolytic Anemia: A History. *Transfus Med Rev.* 2000;14(3):223-33.
2. Parjono E, Widyawati K. Anemia Hemolitik Autoimun. Buku Ajar penyakit. Jakarta: Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. hal.660-2.
3. Petz LD, Allen DW, Kaplan ME. *Hemolytic Anemia. Congenital and acquired.* In: Mazza JJ, editor. *Manual of Clinical Hematology* 2nd ed. Baltimore: Mc Graw-Hill Medical publishing division; 1998. p.87-114.
4. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician.* 2004;69: 2599-606.
5. Tefferi A. Anemia in adults: A Contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1274-80.
6. Pohan HT. Standar Profesi Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam; 2005. hal.1-9.
7. Schreiber AD. *Hemolytic Anemias: Autoimmune.* In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Goldman: Cecil Medicine* 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.877-82.
8. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune Hemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6281):2023-7.
9. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71.
10. Pusparini, Wirawan R. Anemia Hemolitik Autoimun. *Maj Kedok Indon.* 2000;50:522-8.
11. Atmakusuma D, Reksodiputro AH, Wijanarko A, Anggoro R. Anemia pada perempuan. Tidak dipublikasikan.
12. Stein RS, Neff AT. Immune Hemolytic Anemia. *Hospital Physician Hematology Board Review Manual* 2001;1(4):1-12.
13. Bunn HF, Rose W. *Hemolytic anemias and acute blood loss.* In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine* 18th ed. New York: McGraw Hill medical Publishing Division; 2001. p.681-701.
14. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Normal erythropoiesis. *Hematology in clinical practice: A guide to diagnosis and management* 4th Ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2005. p.1-11.
15. Djubelgovic B. Autoimmune Hemolytic Anemias. In: Dubelgovic B, Beganovic S, Hendler F, et al. *Reasoning and decision making in hematology.* New York: Churchill Livingstone; 1992. p.51-6.
16. Wajabto W, Laksmi PW, Wijaya LK, Atmakusuma D. Anemia hemolitik autoimun tipe campuran hangat dan dingin: masalah diagnosis, tatalaksana, dan prognosis. *Kumpulan Naskah Kongres Nasional dan Temu Ilmiah Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia*; 2005. hal.184.

17. Gayatri AAAY, Bakti IM. Mixed Autoimmune hemolytic anemia (warm and cold type). Kumpulan Naskah Kongres Nasional dan Temu Ilmiah Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia; 2005. hal.187.
18. Semple JW, Freedman J. Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 2005;42(3):122-30.
19. Neff AT. *Autoimmune hemolytic anemias*. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology* 11st ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. hal.1157-81.
20. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17-31.
21. Packman CH. *Acquired hemolytic anemia due to warm reacting autoantibodies*. In: Beutler E, Lichtman M, Caller B, Kipps T, Seligsohn U, Eds. *Williams Hematology* 6th ed. Baltimore: McGraw-Hill Medical publishing division; 2002. p.639-46.
22. Tabbara I. Hemolytic Anemias Diagnosis and management. *Med J Clin North Am.* 1992;76(3):649-69.
23. Damon LE. *Immunohematology*. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J, editors. *Manual of Allergy and Immunology* 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.21-47.
24. Engelfriet CP, Overbeeke MAM, Von dem Borne AE. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Semin Hematol.* 1992;29(1):3-12.
25. Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, Garcia-Soberal M, Vila S. Clinical and Immunological manifestation in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8(4):279-86.
26. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Eng J Med.* 2001;345(5):340-5.
27. Rahman A, Isenberg DA. Mechanism underlying autoimmunity in hematology. *Drug Disc Today.* 2006;385:929-39.
28. Semple JW, Freedman J. Mechanism underlying autoimmunity in hematology. *Drug Disc Today.* 2006;3:231-5.
29. Horwitz CA. Autoimmune hemolytic anemia: warm antibody type. *Post Grad Med.* 1979; 66(2):167-73.
30. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008;22(1):1-15.
31. Hashimoto C. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1998;16(3):285-97.
32. Gertz MA. Cold Hemolytic Syndrome. *American Society of Hematology* 2006;2006(1):19-23.