

Navigating Non-Immune Hemolytic Anemia Membranopathy: Definitions to Clinical Strategies

Lu'Lu Al Fatina Zahira^{1*}, Ayda Fitri Madani¹, Nilam Nurmilatun Kamilah¹, Zhafirah Amany¹, Andina Nabilah Mario¹, Annisa Risqi Amaliya¹, Ini Hidayat IMakbul¹, Luthfi Zakiiyah¹, I Nengah Andra Putra Pramudya¹, Made Raditya Arhya Putra¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2024

Revised : November 10th, 2024

Accepted : November 30th, 2024

*Corresponding Author: **Lu'Lu Al Fatina Zahira**, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Email: lulualfahira@gmail.com

Abstract: Anemia may arise from increased destruction of erythrocytes, blood loss, or impaired erythropoiesis, as indicated by diminished levels of red blood cells (RBCs) or hemoglobin. Hemolytic anemia involves accelerated RBC lysis that surpasses the bone marrow's compensatory capacity (approximately 120 days) and is categorized into immune and non-immune types. Non-immune hemolytic anemia is primarily hereditary, comprising enzymes, hemoglobinopathies, and membranopathies. This literature review specifically examines non-immune hemolytic anemia membranopathies, detailing their definitions, classifications, etiologies, pathophysiologies, diagnostics, and management. A thorough literature search was conducted using books, reviews, and case studies. Membranopathies are divided into structural defects, such as hereditary spherocytosis (HS) and hereditary elliptocytosis (HE), and altered membrane transport functions, including hereditary stomatocytosis and hereditary xerocytosis. Common symptoms include fatigue, weakness, jaundice, and dark urine, diagnosed through hematological tests and genetic analysis. Management is primarily supportive, involving blood transfusions and folic acid supplementation, with splenectomy recommended for severe cases. A comprehensive understanding of the pathophysiology of these hereditary conditions is critical for accurate diagnosis and effective treatment, underscoring the importance of continued research into novel therapeutic approaches.

Keywords: Hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis, hereditary stomatocytosis, hereditary xerocytosis, membranopathies, Non-immune hemolytic anemia.

Pendahuluan

Anemia adalah penurunan kadar hemoglobin di bawah 13 g/dL pada pria dan di bawah 12 g/dL pada wanita. Berdasarkan *mean corpuscular volume* (MCV), anemia dapat dikategorikan menjadi mikrositik, normositik, atau makrositik. Anemia hemolitik, yang merupakan bentuk anemia normositik dengan MCV antara 80 hingga 100 fL, terjadi akibat penghancuran sel darah merah, peningkatan

katabolisme hemoglobin, penurunan kadar hemoglobin, dan peningkatan produksi sel darah merah oleh sumsum tulang. Penyebab anemia hemolitik sangat bervariasi, yang dapat dibedakan berdasarkan apakah kondisi tersebut dimediasi oleh sistem imun atau non-imun (Baldwin *et al.*, 2023).

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) adalah penyakit heterogen yang ditandai oleh penghancuran sel darah merah oleh autoantibodi, dengan atau tanpa keterlibatan sistem

komplemen. Selain itu, mekanisme lain yang terlibat termasuk hiperstimulasi sistem imun dan disregulasi sitokin (Barcellini *et al.*, 2020). Sementara itu, *non-immune hemolysis anemia* (NIHA) dapat dibagi menjadi bentuk yang diwariskan dan didapat. Bentuk yang diwariskan melibatkan gangguan langsung pada sel darah merah, seperti enzimopathies, gangguan membran, dan patologi hemoglobin. Sementara bentuk didapat dapat disebabkan oleh keracunan (misalnya obat atau logam) atau faktor lingkungan lainnya, seperti infeksi atau gangguan koagulasi (Beris & Picard, 2015).

Fokus dalam tinjauan pustaka ini adalah pada membranopati hemolitik, yang merupakan gangguan genetik yang mempengaruhi membran sel darah merah akibat mutasi pada protein membran atau kerangka sel (*cytoskeleton*). Mutasi ini mengurangi kemampuan deformasi sel darah merah, menyebabkan sel darah merah memiliki umur yang lebih pendek dan lebih cepat dihancurkan, sehingga menimbulkan anemia dan ikterus. Beberapa jenis membranopati yang terkait dengan hemolisis hereditas meliputi *Hereditary Spherocytosis (HS)*, *Hereditary Elliptocytosis*, *Hereditary xerocytosis*, dan *Hereditary Stomatocytosis*, dengan HS menjadi bentuk yang paling umum. Prevalensi HS lebih tinggi pada individu keturunan Eropa Utara, dengan tingkat diagnosis 1 dari setiap 2000 individu, sementara frekuensinya lebih rendah di Afrika dan Asia Tenggara, meskipun data survei populasi yang komprehensif masih terbatas (Sharma & Jain, 2024).

Melalui tinjauan pustaka ini, diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai anemia hemolitik, khususnya yang disebabkan oleh membranopati, serta mengidentifikasi faktor-faktor penyebab dan mekanisme yang terlibat dalam kondisi ini. Manfaat yang diharapkan dari penulisan ini adalah peningkatan pengetahuan klinis yang dapat mendukung diagnosis dan pengelolaan pasien secara lebih akurat, pemahaman yang lebih baik mengenai prevalensi dan faktor genetik untuk mendukung deteksi dini serta konseling genetik, serta mendorong penelitian lebih lanjut dalam bidang hemolisis membranopati untuk pengembangan terapi dan strategi pencegahan yang lebih efektif.

Bahan dan Metode

Metode

Artikel ini disusun dengan metode studi literatur yang melibatkan pengumpulan informasi dari berbagai sumber yang relevan dan berfokus pada topik Anemia Hemolitik, khususnya Anemia Hemolitik Non Imun (Membranopati). Tinjauan literatur dilakukan dengan merujuk pada buku serta pencarian literatur daring melalui PubMed dan Google Scholar. Penulis menetapkan kriteria inklusi berupa publikasi yang tersedia dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dalam sepuluh tahun terakhir.

Hasil dan Pembahasan

Definisi dan Klasifikasi

Anemia hemolitik non-imun merupakan tipe anemia hemolisis yang sifatnya hereditas yang didalamnya dikelompokkan menjadi enzimopati (defek enzim), hemoglobinopati, dan membranopati (defek membran) dan dapat terjadi baik pada anak-anak maupun orang dewasa (Mohandas, 2018). Termasuk ke dalam kelompok-kelompok tersebut adalah:

a. Enzimopati

- i. Defek jalur *Embed Meyerhof* (defisiensi piruvat kinase, glukosa fosfat isomerase, fosfoglisarat kinase)
- ii. Defek jalur Heksosa monofosfat (G6PD, defisiensi glutation reduktase)

b. Hemoglobinopati

- i. Thalassemia
- ii. *Sickle Cell Anemia*
- iii. Hemoglobinopati lain

c. Defek Membran

- i. Sferositosis hereditas

Anemia hemolitik non-imun, tidak ada peran atau keterlibatan imunoglobulin pada peningkatan destruksi eritrosit, namun faktor-faktor seperti lingkungan, abnormalitas struktur membran, hemoglobinopati, mikroangiopati, ataupun infeksi menjadi penyebabnya. Anemia hemolitik non-imun secara etiologi dapat terjadi karena defek molekular, abnormalitas struktur, atau faktor lingkungan (Mohandas, 2018). Dalam bagian ini dibatasi hanya membahas mengenai anemia hemolitik non-imun yang termasuk dalam kelompok membranopati atau defek membran yang diklasifikasikan menjadi:

a. *Membrane Structural Defect*

i. *Hereditary Spherocytosis (HS)*

Hereditary spherocytosis (HS) adalah anemia hemolitik herediter yang disebabkan oleh mutasi pada gen pengkode protein membran eritrosit dan sebagian besar yang menyebabkan bentuk sel eritrosit menjadi bulat (*sphere*) yang diturunkan secara autosomal dominan, autosomal resesif, dan jalur *de novo*. Gejala khas yang ditimbulkan yaitu anemia, ikterus, dan splenomegali. *Hereditary spherocytosis* diklasifikasikan menjadi empat jenis menurut tingkat keparahan penyakitnya yaitu *trait*, *mild*, *moderate*, dan *severe* yang dinilai dari tingkat kerusakan membran. Berdasarkan etimologinya, artinya eritrosit pada anemia ini cenderung memiliki bentuk yang bulat (*sphere*) (Mohandas, 2018; Wu *et al.*, 2021).

ii. *Hereditary Elliptocytosis (HE)*

Hereditary elliptocytosis (HE) adalah kelainan membran sel darah merah yang ditandai dengan mutasi pada gen yang mengkode membran atau kerangka protein sehingga dapat mengubah fungsi membran dan mengurangi deformabilitas sel darah merah dan diturunkan secara autosomal dominan (Mohandas, 2018). HE disebabkan oleh defek pada sambungan protein horizontal sel darah merah kerangka jaringan membran termasuk interaksi dimer-dimer spektrin atau kompleks sambungan spektrin-aktin-protein yang menyebabkan bentuk sel eritrosit menjadi elips. Berdasarkan etimologinya, artinya eritrosit pada anemia ini cenderung memiliki bentuk yang lonjong (*elips*) (Warang & Kedar, 2018).

b. *Altered Membrane Transport Function*

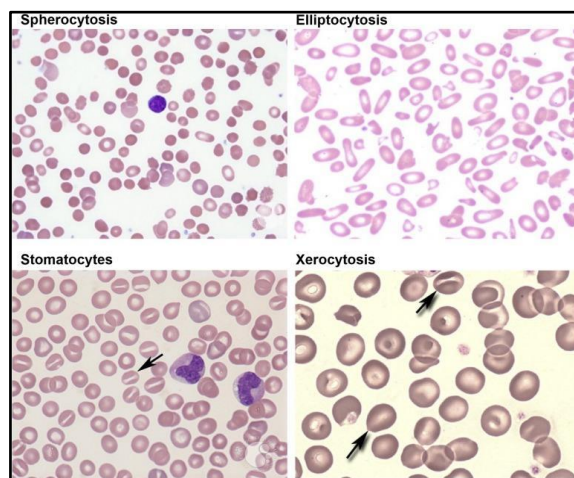
i. *Overhydrated Hereditary Stomatocytosis (OHS)*

Hereditary stomatocytosis atau *Hereditary overhydrated stomatocytosis* adalah jenis anemia yang disebabkan oleh gangguan pada permeabilitas kation dan mekanisme hidrasi seluler yang abnormal pada sel darah merah. Penyakit ini diturunkan secara autosomal dominan. Stomatocytosis herediter mewakili spektrum fenotip penyakit yang luas yang memiliki bentuk lonjong dengan lubang ditengahnya. Berdasarkan etimologinya, artinya eritrosit pada anemia ini cenderung memiliki bentuk yang memiliki bukaan di tengahnya

(*stoma-*) serta serupa dengan stomata pada pori-pori daun tumbuhan (Chen *et al.*, 2023).

ii. *Hereditary Xerocytosis (HX)*

Xerocytosis herediter diturunkan secara autosomal dominan. Berdasarkan etimologinya, artinya eritrosit pada anemia ini cenderung memiliki bentuk yang tidak beraturan karena kurangnya hidrasi (*xero-*) (Mohandas, 2018).

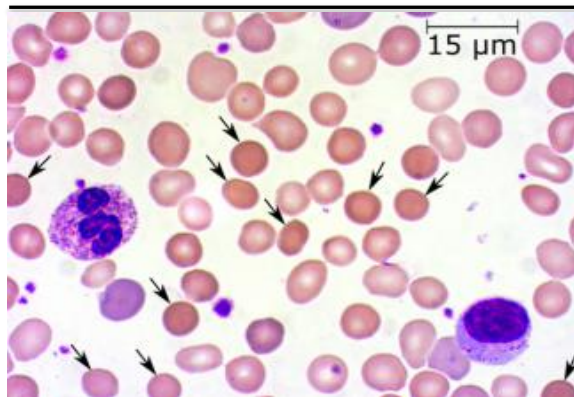


Gambar 1. Apusan Darah Tepi Membranopati (Mohandas, 2018)

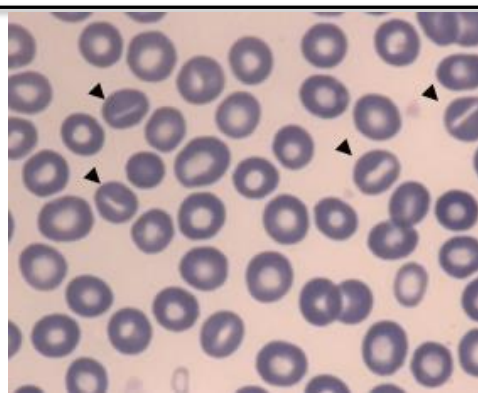
Etiologi

a. *Hereditary Spherocytosis*

Hereditary spherocytosis, atau dikenal juga sebagai *Minkowski-Chauffard disease*, disebabkan oleh defisiensi satu atau lebih protein yang berperan penting dalam menjaga adhesi antara sitoskeleton dan membran bilipid sel darah merah. Kekurangan protein ini menyebabkan sitoskeleton tidak mampu menopang membran sel secara optimal, sehingga bentuk eritrosit yang semula bikonkaf berubah menjadi sferis (bulat). Perubahan bentuk ini mengurangi kelenturan sel serta mengganggu keseimbangan optimal antara luas permukaan dan volume yang diperlukan untuk fungsi sel darah merah. *Hereditary spherocytosis* adalah jenis membranopati yang paling umum dalam kategorinya (Mohandas, 2018; Zamora & Schaefer, 2023).



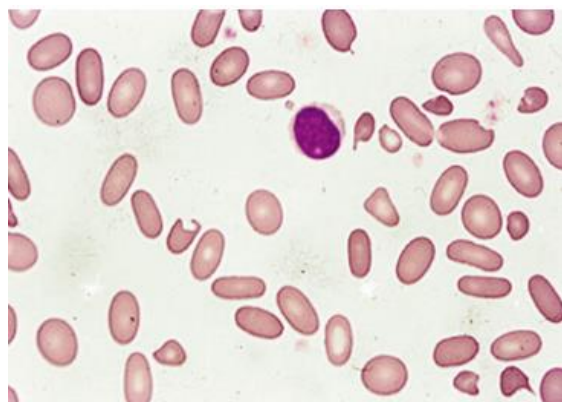
Gambar 2. Apusan darah tepi *hereditary spherocytosis* (Simionato et al., 2021)



Gambar 4. Apusan darah tepi *overhydrated hereditary stomatocytosis* (Marcello et al., 2023)

b. Hereditary Elliptocytosis

Hereditary elliptocytosis (HE), yang juga dikenal sebagai *hereditary ovalocytosis*, adalah gangguan pada sel darah merah (eritrosit) yang ditandai dengan perubahan bentuk sel yang memanjang, oval, atau elips. Hal ini disebabkan oleh defek atau perubahan pada beberapa protein struktural membran sel darah merah, termasuk α -spectrin, β -spectrin, protein 4.1, dan dalam beberapa kasus, glycophorin-C. Meskipun *hereditary elliptocytosis* dapat ditemukan pada berbagai populasi, kondisi ini lebih sering dijumpai pada individu dari Afrika Timur (Jha & Vaqar, 2024; Mohandas, 2018).



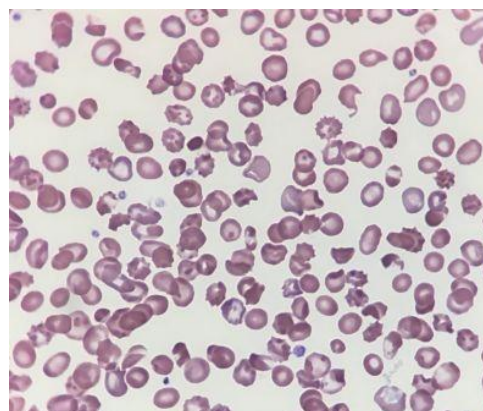
Gambar 3. Apusan darah tepi *hereditary elliptocytosis* (Islam, 2020)

c. Overhydrated Hereditary Stomatocytosis

OHS merupakan membranopati yang paling jarang terjadi. OHS terjadi karena peningkatan permeabilitas kation dengan gambaran sel eritrosit yang besar (Andolfo et al., 2018; Mohandas, 2018; Risinger et al., 2018).

d. Hereditary Xerocytosis

Hereditary xerocytosis, yang merupakan varian dehidrasi dari stomatocytosis, ditandai oleh adanya defek molekuler pada membran eritrosit. Defek ini melibatkan protein seperti PIEZO1, yang berfungsi sebagai protein transport ion, serta *Gardos channel* (Andolfo et al., 2018; Mohandas, 2018).

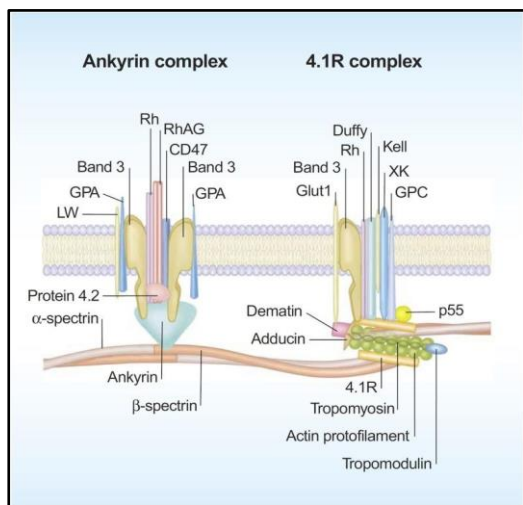


Gambar 5. Apusan darah tepi *hereditary xerocytosis* (Corvinos et al., 2024)

Patofisiologi

Keadaan normalnya, eritrosit berbentuk bikonkaf dengan elastisitas yang baik. Membran pada sel darah merah atau eritrosit manusia tersusun atas *lipid bilayer* jaringan dan elastin protein membran skeletal melalui *ankyrin complex* dan protein *4.1-based transmembrane complex*. Rantai vertikal berperan untuk memberikan kohesi antara *lipid bilayer* dan membran skeletal, sedangkan rantai horizontal antara *spectrin-spectrin dimers* dan *spectrin-actin-protein 4.1R* berfungsi sebagai regulasi bentuk dan integritas mekanik membran, rantai vertikal-horizontal normal akan menghasilkan

eritrosit yang bikonkaf. Rusaknya rantai vertikal pada membran akan menyebabkan berkurangnya luas permukaan membran (*membrane surface area*), sedangkan rusaknya rantai horizontal akan menyebabkan penurunan integritas mekanik dan fragmentasi sel, dan keduanya akan menyebabkan perubahan morfologi dari eritrosit (Mohandas, 2018; Zamora & Schaefer, 2023).



Gambar 6. Ilustrasi Membran Eritrosit (Mohandas, 2018).

a. *Hereditary Spherocytosis (HS)*

Sferositosis herediter terjadi karena hilangnya permukaan membran secara progresif yang disebabkan oleh penurunan kohesi dari *lipid bilayer* dengan *spectrin skeleton* pada membran eritrosit yang akan menyebabkan bentuk dari sel eritrosit menjadi bundar (*sphere*) dan tidak dapat mempertahankan bentuk bikonkafnya. Secara molekuler terjadi defek pada bagian membran eritrosit yang termasuk Ankyrin-1, Band 3, α -spectrin, β -spectrin, dan protein 4.2 (antara rantai vertikal-horizontal) dan didominasi oleh defisiensi dari spektrin menyebabkan penurunan MCV, dan peningkatan MCHC (He *et al.*, 2018; Mohandas, 2018; Zamora & Schaefer, 2023).

b. *Hereditary Elliptocytosis*

Eliptositosis herediter terjadi akibat disfungsi struktural secara molekuler yang diturunkan secara autosomal dominan menyebabkan defek pada bagian membran eritrosit yang termasuk α -spectrin, β -spectrin, protein 4.1, dan terkadang *glycophorin-C* (Jha & Vaqar, 2024; Mohandas, 2018). Mutasi pada

SPTA1, SPTB, EPB41 menyebabkan gangguan pada protein-protein tersebut (Yaish *et al.*, 2017). Hal ini menyebabkan gangguan stabilitas membran antara *spectrin-dimer* atau antara *spectrin-actin-protein 4.1 complex* yang menyebabkan bentuk lonjong pada eritrosit dan lemahnya stabilitas membran yang kemudian menyebabkan fragmentasi sel, penurunan luas permukaan sel, dan penurunan atau kerapuhan osmotik dan kombinasi hal tersebut menyebabkan penurunan masa hidup dari eritrosit akibat hemolisis. HE juga bisa dalam bentuk *non-hemolytic* (Mohandas, 2018). HE biasanya akan ditangkap dan dihancurkan oleh limpa yang berujung anemia hemolitik (Pang *et al.*, 2023).

c. *Overhydrated Hereditary Stomatocytosis*

Overhydrated Hereditary Stomatocytosis (OHS) secara molekuler disebabkan oleh defek pada protein RhAG yang terletak di membran eritrosit (Mohandas, 2018). Kondisi ini terjadi akibat gangguan dalam regulasi volume sel, yang mengakibatkan peningkatan akumulasi natrium dan penurunan pengeluaran kalium. Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas kation secara keseluruhan, yang kemudian menarik air ke dalam sel, sehingga menyebabkan overhidrasi eritrosit (Andolfo *et al.*, 2018; Mohandas, 2018; Risinger *et al.*, 2018).

d. *Hereditary Xerocytosis*

HX terjadi karena penurunan kadar potasium daripada peningkatan sodium dan penurunan kation intraseluler, cairan sel yang berujung kepada dehidrasi sel. Deformitas pada HX disebabkan oleh peningkatan viskositas sitoplasma karena peningkatan Hb, dan peningkatan rigiditas membran. Secara molekuler terjadi defek pada bagian membran eritrosit yang termasuk PIEZO1 (protein transpor ion), dan *Gardos channel* (Picard *et al.*, 2019).

Diagnosis (Manifestasi Klinis, Pemeriksaan Laboratorium)

Penegakan diagnosis anemia hemolisis memerlukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti. Manifestasi klinis pasien biasanya serupa dengan anemia lain seperti mengeluh lemah, pusing, cepat capek dan sesak, ikterus, urin kecoklatan. Pada saat terkonfirmasi anemia, perlu dilakukan pemeriksaan tambahan berupa

DCT (*Direct Coombs Test*) untuk memastikan merupakan anemia hemolisis imun ataukah non-imun dan dilanjutkan untuk membuktikan merupakan kejadian hemolisis berupa pemeriksaan laboratorium termasuk laktat dehidrogenase (LDH), Haptoglobin, Retikulosit, level bilirubin tidak terkonjugasi (*unconjugated bilirubin*), dan urinalisis. Pemeriksaan LDH penting jika tidak ada kerusakan jaringan organ lain dan LDH akan meningkat jika terjadi ruptur dari eritrosit. Haptoglobin akan berikatan dengan Hb dan nilainya akan menurun pada saat terjadi hemolisis. Sedangkan bilirubin akan mengalami peningkatan pada hemolisis. Urinalisis akan menggambarkan hemoglobinuria (Phillips & Henderson, 2018; Theis & Hashmi, 2022).

Initial Laboratory Tests for Hemolysis		
Test	Finding in hemolysis	Cause
Haptoglobin	Decreased	Binds free hemoglobin
Lactate dehydrogenase	Elevated	Released from lysis of red blood cells
Peripheral blood smear	Abnormal red blood cells	Based on cause of anemia
Reticulocyte count	Increased	Marrow response to anemia
Unconjugated bilirubin	Increased	Increased hemoglobin breakdown
Urinalysis	Urobilinogen, positive for blood	Free hemoglobin and its metabolites

Gambar 7. Pemeriksaan laboratorium konfirmasi hemolisis (Phillips & Henderson, 2018).

a. Coombs Test (Antiglobulin Test)

Tes Coombs merupakan prosedur untuk menemukan ada tidaknya auto-antibodi yang menyebabkan hemolisis darah dalam tubuh (AIHA). Uji Coombs dibagi menjadi DCT (*Direct Coombs Test*) dan IAT (*Indirect Coombs Test; Indirect Antiglobulin Test*). Jika dalam pemeriksaan didapatkan hasil Uji Coombs positif, maka dikatakan merupakan AIHA. Prosedur DAT dimulai dengan cara mengambil darah pasien yang ditampung dalam EDTA Antikoagulasi (*Ethylenediaminetetraacetic Acid*; Tabung dengan tutup berwarna lavender, merah, atau pink) kemudian mencuci darah pasien dengan saline untuk isolasi RBC dari *unbound antibodies* dan kemudian mendeteksi keberadaan auto-antibodi pada RBC dengan memberikan reagen monospesifik ataupun

polispesifik (*Coombs Reagent; Anti Autoantibody; Anti IgM-IgG*) dan dilakukan sentrifugasi untuk melihat adanya penyatuan auto-antibodi (IgG atau Komplemen C3) pada RBC yang kemudian menyebabkan aglutinasi (Uji Coombs Positif) dalam 5-10 menit. Kemudian dapat dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan menggunakan agen monospesifik untuk menentukan penyebabnya apakah IgG atau Komplemen C3. Hasil Uji Coombs dapat dinilai secara kualitatif, kuantitatif, maupun mikroskopis jika tidak terlihat agregasi secara makroskopis (Theis & Hashmi, 2022; Barcellini & Fattizzo, 2023).

• Penilaian Aglutinasi Kualitatif

1. **M:** Agregat dengan bermacam ukuran disertai rbc yang tidak terjadi agregasi
2. **W:** Sedikit agregat dengan latar masih kemerahan (*turbid reddish*)
3. **1:** Agregat kecil
4. **2:** Agregat berukuran medium
5. **3:** Agregat beberapa berukuran besar
6. **4:** Menjadi 1 agregasi

• Penilaian Aglutinasi Kuantitatif

1. ELISA
2. Flowsitometri

b. Hereditary Spherocytosis

Pasien dengan sferositosis herediter biasanya anemia, kekuningan (*jaundice*), splenomegaly, Biasanya pasien dengan HS memiliki riwayat yang serupa di keluarganya dan wajib dicurigai pada anak-anak dengan splenomegali, anemia, dan hiperbilirubinemia. Penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan melihat riwayat keluarga, presentasi klinis, hitung retikulosit, darah lengkap, level bilirubin, dan tes fragilitas osmotik darah. Diagnosis dikatakan positif jika pasien negatif pada Uji Coombs dengan peningkatan MCHC, normal-menurun MCV, HS positif pada keluarga, dan ditemukannya HE di apusan darah tepi. HS harus dibedakan dengan sel sferosit pada AIHA dengan Uji Coombs (Zamora & Schaefer, 2023).

c. Hereditary Elliptocytosis

Secara klinis, *hereditary elliptocytosis* (HE) dapat diklasifikasikan menjadi tiga tipe yaitu tipe asimtomatik, tipe hemolitik kompensatoris, dan tipe anemia hemolitik, berdasarkan kadar hemoglobin pasien, jumlah

retikulosit, keberadaan ikterus, dan tingkat splenomegali (Pang *et al.*, 2023). Pada pemeriksaan laboratorium HE, biasanya ditemukan anemia normositik normokromik, dan pada apusan darah tepi ditemukan 15%-100% berbentuk eliptosit, poikilosit, ovalosit, dan makro-ovalosit. Akan ditemukan adanya peningkatan retikulosit, peningkatan laktat dehidrogenase, bilirubin indirek, dan penurunan *haptoglobin level*. A *sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis* (SDS-PAGE). Pada pemeriksaan gradien osmotik ekta sitometri biasanya akan ditemukan deformitas maksimal (Jha & Vaqar, 2024).

d. Overhydrated Hereditary Stomatocytosis

Overhydrated Hereditary Stomatocytosis (OHS) merupakan kondisi langka dengan laporan kasus yang terbatas, sehingga manifestasi klinisnya belum sepenuhnya diketahui. Namun, dalam beberapa kasus, OHS dapat ditandai dengan anemia hemolitik derajat ringan hingga sedang, yang sering disertai dengan retikulositosis. Secara morfologis, eritrosit pada OHS umumnya menunjukkan bentuk stomatosit, dengan peningkatan volume sel (MCV) dan penurunan konsentrasi hemoglobin korpuskular rata-rata (MCHC). Pemeriksaan laboratorium lanjutan dapat mengungkapkan peningkatan kadar natrium dan total kation monovalen dalam eritrosit (Andolfo *et al.*, 2018; Mohandas, 2018).

e. Hereditary Xerocytosis

Hereditary xerocytosis ditandai dengan peningkatan MCHC pada pemeriksaan laboratorium, yang disebabkan oleh dehidrasi sel darah merah, meskipun MCV tetap dalam kisaran normositik-makrositik dengan peningkatan MCH. Untuk pemeriksaan lebih lanjut, dapat dilakukan tes gradient osmotik ekta sitometri untuk menilai deformabilitas sel darah merah (Mohandas, 2018).

Tatalaksana

a. Hereditary Spherocytosis

Pada beberapa studi disebutkan bahwa terapi eritropoietin bermanfaat bagi pasien bayi untuk meningkatkan Hb dan menurunkan keperluan untuk transfusi darah. Tindakan transfusi darah diambil berdasarkan perhitungan faktor seperti usia, dan level bilirubin indirek.

Tindakan invasif berupa splenektomi dikatakan benefisial pada pasien sedang-berat. Selain itu, suplementasi seperti folat dan B12 penting untuk diberikan utamanya pada pasien dengan tingkat *moderate-severe* sebanyak 1 mg/hari sebagai profilaksis (Zamora & Schaefer, 2023).

b. Hereditary Elliptocytosis

Penanganan dimulai dengan evaluasi menyeluruh yang mencakup pemeriksaan darah lengkap, pengamatan terhadap apusan darah tepi, serta uji hemolisis untuk menilai kondisi pasien secara menyeluruh.

i. Asintomatis

Pada penderita Hereditary Elliptocytosis (HE) yang asintomatis dan tidak mengalami hemolisis, tidak diperlukan pengobatan atau pemantauan lanjutan. Penanganan yang dianjurkan adalah memberikan edukasi yang jelas dan komprehensif mengenai kondisi ini kepada pasien, serta memastikan pencatatan rekam medis yang lengkap dan akurat (Jha & Vaqar, 2024).

ii. Hemolisis Intermiten

Pada penderita Hereditary Elliptocytosis (HE) dengan kondisi hemolisis intermiten, transfusi darah diperlukan, baik pada pasien yang menunjukkan gejala maupun yang tidak, terutama jika kadar hemoglobin berada di bawah nilai referensi yang sesuai dengan usia dan jenis kelamin (Jha & Vaqar, 2024).

iii. Life-threatening anemia

Pasien dengan anemia yang mengancam jiwa, tindakan splenektomi sering diperlukan. Namun, sebelum prosedur tersebut dilakukan, sangat penting untuk memastikan bahwa pasien menerima vaksinasi yang tepat, termasuk vaksin *pneumococcus*, *meningococcus*, dan *Haemophilus influenzae* untuk mencegah infeksi pasca-splenektomi (Jha & Vaqar, 2024).

c. Overhydrated Hereditary Stomatocytosis

Saat ini masih belum ada treatment yang dapat memperbaiki hidrasi dari sel darah merah pada OHS, termasuk dengan cara meningkatkan Fe. Tindakan invasif splenektomi juga sangat tidak dianjurkan pada OHS dikarenakan tidak terdapat efek yang benefisial dan beresiko terjadinya episode trombotik (Kniffin, 2015).

d. *Hereditary Xerocytosis*

Konseling genetik dan pemantauan yang ketat harus diberikan kepada pasien dengan riwayat HX. Splenektomi dikontraindikasikan pada HX yang disebabkan oleh mutasi gen PIEZO1 karena berpotensi meningkatkan risiko komplikasi tromboemboli vena dan arteri yang mengancam jiwa. Penatalaksanaan saat ini berfokus pada perawatan suportif untuk mengatasi anemia dan komplikasi hemolisis, serta pemantauan preventif untuk menilai dan menangani kelebihan zat besi jika diperlukan. Flebotomi telah digunakan sebagai metode untuk mengurangi kelebihan zat besi pada pasien HX. Namun, mengingat bahwa hemokromatosis pada HX bersifat multifactorial yang melibatkan peningkatan eritropoiesis yang menghasilkan peningkatan eritroferon yang menekan hepcidin, serta penekanan langsung terhadap hepcidin, sehingga efektivitas flebotomi dalam penanganan kelebihan zat besi pada HX masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Saat ini, obat-obatan spesifik untuk terapi HX belum tersedia secara klinis. Senicapoc, inhibitor spesifik untuk *Gardos channel*, mungkin merupakan pilihan terapi yang menjanjikan karena KCNN4 berfungsi sebagai mediator utama terakhir dalam proses dehidrasi sel darah merah pada HX (Kalfa, 2021).

Kesimpulan

Non-Immune Hemolytic Anemia Membranopathy adalah kelompok gangguan darah yang ditandai dengan kelainan pada membran sel darah merah yang menyebabkan hemolisis (kerusakan sel darah merah) tanpa adanya respons imun. Gangguan ini mencakup kondisi seperti *Hereditary Elliptocytosis (HE)*, *Hereditary Spherocytosis*, *Hereditary Stomatocytosis* dan *Hereditary Xerocytosis*. Diagnosa dan klasifikasi jenis membranopati ini penting untuk menentukan pendekatan klinis yang tepat, yang dapat mencakup pemantauan rutin, pemberian transfusi darah, atau intervensi lainnya untuk menjaga kadar hemoglobin yang memadai serta mencegah komplikasi hemolitik yang berulang. Strategi klinis yang tepat harus disesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit, frekuensi hemolisis, dan respons individu pasien terhadap pengobatan, sehingga memungkinkan pengelolaan yang efektif dan peningkatan

kualitas hidup penderita.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan kelancaran yang diberikan dalam penyusunan tinjauan pustaka ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran mereka dalam memberikan arahan, saran, serta motivasi yang sangat berarti sepanjang proses penulisan tinjauan pustaka ini.

Referensi

- Andolfo, I., Russo, R., Gambale, A. and Iolascon, A. (2018), "Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition", *American Journal of Hematology*, doi: 10.1002/ajh.24929.
- Baldwin, C., Pandey, J. and Olarewaju, O. (2023), "Hemolytic Anemia", *StatPearls [Internet]*, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558904/> (accessed 3 November 2024).
- Barcellini, W. and Fattizzo, B. (2023), "Strategies to overcome the diagnostic challenges of autoimmune hemolytic anemias", *Expert Review of Hematology*, doi: 10.1080/17474086.2023.2216930.
- Barcellini, W., Zaninoni, A., Giannotta, J.A. and Fattizzo, B. (2020), "New insights in autoimmune hemolytic anemia: From pathogenesis to therapy stage 1", *Journal of Clinical Medicine*, doi: 10.3390/jcm9123859.
- Beris, P. and Picard, V. (2015), "Non-immune Hemolysis: Diagnostic Considerations", *Seminars in Hematology*, doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.005.
- Chen, Y., Lin, Q., Ni, W., Deng, K. and Li, L. (2023), "Transient presence of stomatocytes: A clue to the diagnosis of overhydrated hereditary stomatocytosis in a child with beta-thalassemia", *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, Vol. 37 No. 23–24, doi: 10.1002/jcla.24991.
- Corvinos, M.S., Jiménez, W.T. and Guillén, C. (2024), "Hereditary xerocytosis", *ATLAS DEL GECH*, available at:

- https://atlas.gechem.org/index.php?option=com_k2&view=item&id=1503:hereditary-xerocytosis&lang=en (accessed 11 November 2024).
- He, B.J., Liao, L., Deng, Z.F., Tao, Y.F., Xu, Y.C. and Lin, F.Q. (2018), “Molecular Genetic Mechanisms of Hereditary Spherocytosis: Current Perspectives”, *Acta Haematologica*, doi: 10.1159/000486229.
- Islam, M.S. (2020), “Detection of a Novel Gene Mutation for Hereditary Elliptocytosis”, *Clinical Research and Trials*, Vol. 6 No. 5, doi: 10.15761/crt.1000320.
- Jha, S.K. and Vaqar, S. (2024), “Hereditary Elliptocytosis”, *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562333/> (accessed 10 November 2024).
- Kalfa, T.A. (2021), “Diagnosis and clinical management of red cell membrane disorders”, *Hematology (United States)*, Vol. 2021 No. 1, doi: 10.1182/hematology.2021000265.
- Kniffin, C.L. (2015), “OVERHYDRATED HEREDITARY STOMATOCYTOSIS”, *Online Mendelian Inheritance in Man*.
- Marcello, A.P., Visconti, C., Vercellati, C., Zaninoni, A., Bianchi, P., Barcellini, W., Aiuti, A., et al. (2023), “Overhydrated hereditary stomatocytosis: A rare cause of familiar persistent macrocytosis due to SLC4A1 variants”, *Pediatric Blood and Cancer*, doi: 10.1002/pbc.30344.
- Mohandas, N. (2018), “Inherited hemolytic anemia: A possessive beginner’s guide”, *Hematology (United States)*, doi: 10.1182/asheducation-2018.1.377.
- Pang, L., Zeng, Z., Ding, Y., Huang, H. and Li, H. (2023), “Case report: Whole-exome sequencing for a hereditary elliptocytosis case with an unexpectedly low HbA1c”, *Frontiers in Medicine*, Vol. 10, doi: 10.3389/fmed.2023.1301760.
- Phillips, J. and Henderson, A.C. (2018), “Hemolytic Anemia, Evaluation”, *American Family Physician*, Vol. 98 No. 6.
- Picard, V., Guitton, C., Thuret, I., Rose, C., Bendelac, L., Ghazal, K., Aguilar-Martinez, P., et al. (2019), “Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and gardos channelopathy: A retrospective series of 126 patients”, *Haematologica*, Vol. 104 No. 8, doi: 10.3324/haematol.2018.205328.
- Risinger, M., Glogowska, E., Chonat, S., Zhang, K., Dagaonkar, N., Joiner, C.H., Quinn, C.T., et al. (2018), “Hereditary xerocytosis: Diagnostic considerations”, *American Journal of Hematology*, doi: 10.1002/ajh.24996.
- Sharma, R. and Jain, A. (2024), “Red cell membranopathies: Case series and review of literature”, *Pediatric Hematology Oncology Journal*, Vol. 9 No. 2, doi: 10.1016/j.phoj.2024.02.003.
- Simionato, G., van Wijk, R., Quint, S., Wagner, C., Bianchi, P. and Kaestner, L. (2021), “Rare Anemias: Are Their Names Just Smoke and Mirrors?”, *Frontiers in Physiology*, Vol. 12, doi: 10.3389/fphys.2021.690604.
- Theis, S.R. and Hashmi, M.F. (2022), “Coombs Test”, *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK547707/> (accessed 10 November 2024).
- Warang, P. and Kedar, P. (2018), “Hereditary Elliptocytosis: A Rare Red Cell Membrane Disorder”, *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, Vol. 34 No. 4, doi: 10.1007/s12288-018-0986-1.
- Wu, Y., Liao, L. and Lin, F. (2021), “The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update”, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, doi: 10.1002/jcla.24034.
- Yaish, H.M., Christensen, R.D. and Lemons, R.S. (2017), “Neonatal nonimmune hemolytic anemia”, *Current Opinion in Pediatrics*, doi: 10.1097/MOP.0000000000000440.
- Zamora, E.A. and Schaefer, C.A. (2023), “Hereditary Spherocytosis”, *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539797/> (accessed 11 November 2024)