

TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

ANEMIA APLASTIK : DARI AWITAN HINGGA TATALAKSANA

Kadek Diah Permata Sutanegara^{1*}, Devi Rahmadhona²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staf Pengajar Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
diahsutanegara@gmail.com

Abstrak

Anemia merupakan suatu kondisi menurunnya jumlah sel darah merah, volume konsentrasi hemoglobin dan hematokrit yang mengakibatkan kadar oksigen dalam tubuh tidak tercukupi. Anemia aplastik merupakan salah satu jenis anemia normositik normokrom yang didefinisikan sebagai anemia akibat kelainan primer pada sumsum tulang. Kelainan ini tergolong penyakit yang jarang dengan insiden 2-2,3 kasus/ 1 juta penduduk per tahun. Penyebabnya dapat dibagi menjadi tipe primer (kongenital atau didapat) dan tipe sekunder seperti radiasi pengion, bahan kimia dan obat-obatan. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan yaitu perdarahan, badan lemah, pusing, jantung berdebar dan demam. Penegakan diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan darah lengkap menggunakan hitung jenis leukosit, hitung retikulosit, dan aspirasi serta biopsi sumsum tulang. Prognosis atau perjalanan penyakit anemia aplastik sangat bervariasi, tetapi jika tidak dilakukan terapi pengobatan pada umumnya penyakit ini akan memberikan prognosis yang buruk.

Kata Kunci : Anemia, Aplastik

PENDAHULUAN

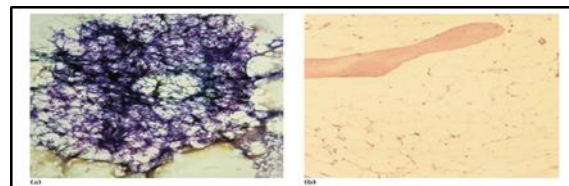
Anemia merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di seluruh belahan dunia, terutama di negara berkembang. Anemia ditandai dengan berkurangnya jumlah sel darah merah, volume konsentrasi hemoglobin dan hematokrit yang menyebabkan kadar oksigen dalam tubuh menjadi tidak tercukupi. Berdasarkan morfologi eritrositnya, anemia dapat diklasifikasikan menjadi anemia hipokromik mikrositik, anemia normokromik normositik dan anemia makrositik. Selain itu, anemia juga dapat diklasifikasikan menurut etiopatogenesisnya antara lain karena produksi eritrosit menurun, kehilangan eritrosit dari tubuh dan peningkatan penghancuran eritrosit dalam tubuh (hemolisis)1.

Anemia aplastik merupakan salah satu jenis anemia normositik normokrom yang disebabkan karena terjadinya penurunan produksi eritrosit akibat kerusakan jaringan pada sumsum tulang. Anemia aplastik ini didefinisikan sebagai anemia yang disertai oleh pansitopenia pada pemeriksaan darah tepi yang disebabkan oleh kelainan primer pada sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia2. Anemia aplastik

merupakan kegagalan hemopoiesis yang relatif jarang ditemukan namun dapat berpotensi mengancam jiwa3.

DEFINISI

Istilah “anemia” didapatkan dari kemampuan awal untuk mengukur sel darah merah dalam hematokrit, sedangkan “aplastik” mengacu pada kegagalan sumsum tulang untuk membentuk darah2. Anemia aplastik didefinisikan sebagai pansitopenia (berkurangnya jumlah semua jenis sel darah) akibat hipoplasia sumsum tulang. Karena sumsum tulang pada sebagian besar kasus bersifat hipoplastik, bukan aplastik total, maka anemia ini disebut juga sebagai anemia hipoplastik4.



Gambar 1. Anemia aplastik : gambaran sumsum tulang dengan pembesaran lemah memperlihatkan penurunan hebat jumlah sel hemopoietik disertai peningkatan rongga lemak. (a) fragmen yang diaspirasi. (b) biopsi trefin⁵.

KLASIFIKASI

Anemia aplastik dapat diklasifikasikan menurut severitas (tingkat keparahan) berdasarkan kriteria Camitta yaitu sebagai berikut⁶:

1. Severe aplastic anemia (SAA)

Selularitas sumsum tulang < 25% (atau 25-50% dengan < 30% residual hematopoietic cells), disertai dua atau lebih hasil laboratorium dibawah ini:

- oHitung trombosit < $20 \times 10^9/L$
- oHitung retikulosit < $20 \times 10^9/L$
- oHitung neutrofil < $0,5 \times 10^9/L$

2. Very severe aplastic anemia (VSAA)

Kriteria seperti diatas, namun dengan hitung neutrofil < $0,2 \times 10^9/L$

3. Non-severe aplastic anemia

Hiposelularitas sumsum tulang dan sitopenia darah perifer yang tidak memenuhi kriteria untuk SAA atau VSAA.

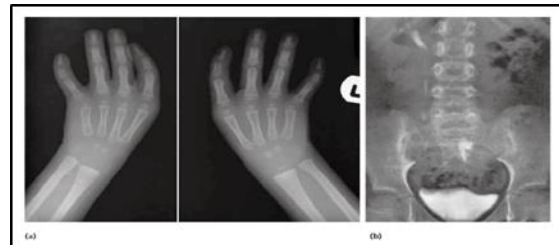
ETIOLOGI

Penyebab anemia aplastik sebagian besar (50-70%) tidak diketahui, atau bersifat idiopatik. Kesulitan dalam mencari penyebab penyakit ini disebabkan oleh proses penyakit yang berlangsung perlahan-lahan. Disamping itu juga disebabkan oleh belum tersedianya model binatang percobaan yang tepat. Sebagian besar penelusuran etiologi dilakukan melalui penelitian epidemiologik. Penyebab anemia aplastik dibagi menjadi tipe primer (kongenital atau didapat) dan tipe sekunder sebagai berikut⁵ :

1. Primer

Kongenital: Anemia Fanconi

Anemia Fanconi mempunyai pola pewarisan resesif autosomal dan sering menyebabkan retardasi pertumbuhan dan defek kongenital pada tulang (misal, mikrosefalus, tidak ada radius atau ibu jari), saluran ginjal (misal, ginjal tapal kuda atau di pelvis), atau kulit (daerah-daerah hiper- dan hipopigmentasi)⁷.



Gambar 2. (a) Foto sinar-X yang memperlihatkan tidak adanya ibu jari tangan pada seorang pasien dengan anemia Fanconi. (b) Pielogram intravena pada pasien dengan FA yang memperlihatkan ginjal kanan normal tetapi ginjal kiri terletak abnormal di panggul⁵.

Anemia aplastik didapat idiopatik

Anemia aplastik idiopatik merupakan tipe anemia aplastik yang paling sering ditemukan, paling sedikit dua pertiga dari kasus yang didapat. Pada sebagian besar kasus, jaringan hemopoietik menjadi sasaran suatu proses autoimun yang didominasi oleh ekspresi oligoklonal sel T CD8+ sitotoksik. Hemopoiesis klonal dengan mutasi somatik gen seperti PIGA, ASXL1 dan DNMT3A, agaknya berasal dari seleksi pada sumsum yang gagal, dimana hal ini terjadi pada 50% kasus⁵.

2. Sekunder

Radiasi pengion : pajanan tak sengaja (radioterapi, isotop radioaktif)

Bahan kimia : benzena, organofosfat dan pelarut organik lainnya, DDT dan pestisida lainnya, obat rekreasional (ekstasi)

Obat : obat yang umumnya menekan sumsum tulang (misal, busulfan, melfalan, siklofosfamid, antrasiklin, nitrosourea), obat yang kadang atau jarang menyebabkan depresi sumsum tulang

(misal, kloramfenikol, sulfonamid, emas, anti-inflamasi, anti-tiroid, psikotropik, obat anti-kejang/anti-depresan⁵.

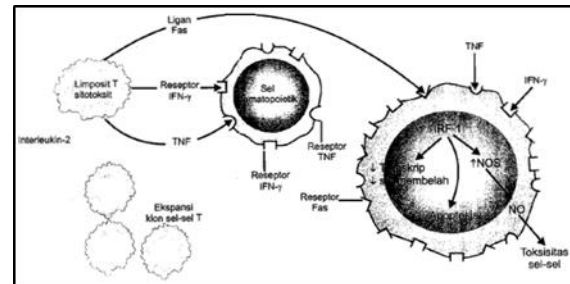
EPIDEMIOLOGI

Anemia aplastik tergolong penyakit yang jarang dengan insiden 2-2,3 kasus/ 1 juta penduduk per tahun. Di Asia insiden kasus anemia aplastik dua hingga tiga kali lipat lebih tinggi, mencapai 7,4 kasus/ 1 juta penduduk per tahun. Di hampir semua studi berbasis populasi, rasio jenis kelamin mendekati 1:14. Namun, perjalanan penyakit pada pria jauh lebih berat dibandingkan perempuan yang mungkin berkorelasi dengan risiko pekerjaan⁸. Tampaknya ada dua puncak utama kejadian anemia aplastik berdasarkan usia, yaitu antara dewasa muda (20-25 tahun) dan usia lanjut⁴. Anemia aplastik didapat umumnya muncul pada usia 15-25 tahun⁸.

PATOGENESIS

Defek penyebab pada semua kasus tampaknya adalah penurunan bermakna jumlah sel punca pluripotensial hemopoietik dan kesalahan pada sel-sel punca yang masih ada atau reaksi imun terhadap sel-sel tersebut, yang menyebabkan sel punca tidak mampu membelah diri dan berdiferensiasi secara memadai untuk mengisi sumsum tulang⁵. Kegagalan produksi sel darah bertanggung jawab atas kosongnya sumsum tulang yang dapat dilihat dari pemeriksaan apusan aspirat sumsum tulang. Pada anemia aplastik, sel-sel CD34+ juga hampir tidak ditemukan yang berarti bahwa sel-sel induk pembentuk koloni eritroid, myeloid, dan megakryositik sangat kurang jumlahnya⁹. Reaksi imun yang menyebabkan destruksi kompartemen sel hematopoietik terjadi karena sel limfosit memproduksi faktor penghambat interferon-g untuk menekan hematopoiesis. Perubahan imunitas menyebabkan destruksi, khususnya kematian sel CD34 yang diperantarai ligan Fas, dan aktivasi alur intraselular yang menyebabkan penghentian siklus sel (cell-cycle arrest). Sel-sel T dari pasien akan membunuh

sel-sel asal hemopoietik dengan perilaku yang HLA-DR-restricted melalui ligan Fas l⁰.



Gambar 3. Destruksi imun pada sel hematopoietik⁸.

MANIFESTASI KLINIS

Keluhan yang dapat ditemukan pada pasien dengan anemia aplastik sangat bervariasi. Gambar dibawah ini menunjukkan bahwa perdarahan, badan lemah dan pusing merupakan keluhan yang paling sering ditemui pada pasien dengan anemia aplastik⁸s.

Jenis keluhan	%
Perdarahan	83
Badan lemah	30
Pusing	69
Jantung berdebar	36
Demam	33
Nafsu makan berkurang	29
Pucat	26
Sesak napas	23
Penglihatan kabur	19
Telinga berdengung	13

Gambar 4. Jenis keluhan pasien dengan anemia aplastik⁸.

Manifestasi hemoragik yang terjadi akibat trombositopenia yaitu seperti memar, gusi berdarah, epistaksis dan menoragia serta disertai juga dengan gejala-gejala anemia seperti pucat, lemas, dispnea, dan palpitasi. Selain itu, juga ditemukan perdarahan pada retina yang dapat mengganggu penglihatan, tanda infeksi terutama ulserasi pada mulut atau tenggorokan akibat neutropenia, serta tidak ditemukannya pembesaran pada kelenjar getah bening, limpa dan hati⁵.



Gambar 5. Manifestasi klinis anemia aplastik: perdarahan mukosa spontan dengan anemia Fanconi berat5.

DIAGNOSIS

Pada dasarnya diagnosis anemia aplastik dibuat berdasarkan adanya pansitopenia atau bisitopenia di darah tepi dengan hipoplasia sumsum tulang, serta dengan menyingkirkan adanya infiltrasi atau supresi sumsum tulang. Penegakan diagnosis anemia aplastik perlu dilakukan dengan pemeriksaan darah lengkap menggunakan hitung jenis leukosit, hitung retikulosit, dan aspirasi serta biopsi sumsum tulang⁸.

Kriteria diagnosis anemia aplastik menurut International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group (IAASG) yaitu sebagai berikut¹ :

1. Ditemukan satu dari tiga kriteria dibawah ini:

o Anemia (hemoglobin < 10 g/dL, atau hematokrit < 30%)

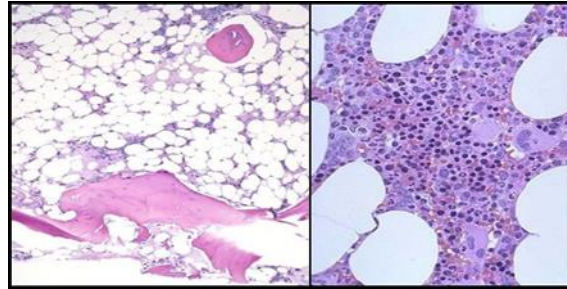
o Hitung trombosit < $50 \times 10^9/L$

o Hitung neutrofil < $1,5 \times 10^9/L$ atau leukosit < $3,5 \times 10^9/L$

2. Hitung retikulosit < $30 \times 10^9/L$ (< 1%)

3. Sumsum tulang memperlihatkan hipoplasia, disertai hilangnya jaringan hemopoietik dan penggantian oleh lemak yang membentuk lebih dari 75% sumsum tulang. Biopsi trephine dapat memperlihatkan bercak daerah-daerah selular dengan latar belakang hiposelular. Sel utama yang terlihat adalah limfosit dan sel plasma, megakariosit sangat sedikit atau tidak ada.

4. Pansitopenia karena obat sitostatika atau radiasi terapeutik harus dieksklusi



Gambar 6. (Kanan) Sumsum tulang penderita anemia aplastik tampak hipoplasia dengan penggantian oleh jaringan lemak. (Kiri) Sumsum tulang orang normal¹.

TATALAKSANA

1. Terapi Kausal

Terapi kausal ini merupakan terapi yang ditujukan untuk menghilangkan agen penyebab. Walaupun seringkali hal ini sulit untuk dilakukan karena etiologi yang tidak jelas atau penyebabnya tidak dapat dikoreksi, namun diusahakan untuk menghindari pemaparan lebih lanjut terhadap agen penyebab yang diketahui¹.

2. Terapi Suportif

Terapi suportif ini bertujuan untuk mengatasi akibat dari pansitopenia. Ada beberapa hal yang dapat dilakukan, yaitu sebagai berikut:

a. Untuk mengatasi infeksi akibat neutropenia

Hal sederhana yang pertama kali dapat dilakukan yaitu menjaga hygiene mulut. Selain itu, identifikasi sumber infeksi disertai dengan pemberian antibiotik yang tepat dan adekuat. Sebelum ada hasil biakan pasien dapat diberi antibiotika berspektrum luas yang dapat mengatasi kuman gram positif dan negatif seperti ampicilin, gentamisin atau sefalosporin generasi ketiga. Jika hasil biakan sudah ada, pemberian antibiotik bisa disesuaikan dengan hasil tes kepekaan¹.

b. Untuk mengatasi anemia

Pada pasien dengan hemoglobin < 7 g/dL atau terdapat tanda payah jantung serta anemia yang sangat simptomatik dapat diberikan transfusi packed red cell (PRC). Koreksi tidak perlu dilakukan sampai hemoglobin normal karena dapat menekan eritropoiesis internal, sehingga cukup dilakukan sampai hemoglobin 9-10 g/dL¹.



c. Untuk mengatasi perdarahan

Dapat diberikan transfusi konsentrat trombosit jika terdapat perdarahan mayor atau trombosit < 20.000/mm³. Antibodi antitrombosit dapat timbul pada pemberian trombosit berulang karena bisa menurunkan efektivitas dari trombosit. Untuk mengurangi perdarahan pada kulit pasien dapat diberikan kortikosteroid. Pada pasien dengan trombositopenia berat yang berkepanjangan dapat diberikan obat anti-fibrinolitik (misal, asam traneksamat) untuk mengurangi perdarahan. Selain itu pemberian obat yang bersifat trombomimetik seperti Eltrombopag dapat merangsang produksi trombosit, namun dapat juga menyebabkan perbaikan hitung sel darah merah dan neutrofil yang tahan lama⁵.

3. Terapi untuk Memperbaiki Fungsi Sumsum Tulang

Terapi yang dapat dilakukan untuk merangsang pertumbuhan sumsum tulang antara lain:

a. Anabolik steroid

Dapat diberikan oksimetolon dengan dosis 2-3 mg/kgBB/hari. Efek terapi akan tampak setelah 6-12 minggu. Efek samping yang dapat muncul akibat pemberian obat ini yaitu virilisasi dan gangguan fungsi hati^{1,11}.

b. Kortikosteroid dosis rendah

Dapat dilakukan dengan pemberian Prednison dosis 6-100 mg/hari. Jika dalam 4 minggu tidak memberikan respons maka pemberian obat ini sebaiknya dihentikan karena dapat menyebabkan efek samping yang serius¹.

c. Faktor pertumbuhan hemopoietik

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) dan granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) dapat diberikan untuk meningkatkan jumlah neutrofil, tetapi pemberiannya harus dilakukan terus-menerus. Eritropoietin juga dapat diberikan untuk mengurangi kebutuhan transfusi sel darah merah¹.

4. Terapi Definitif

Terapi ini bertujuan agar dapat memberikan kesembuhan jangka panjang. Terapi definitif untuk anemia aplastik terdiri atas 2 jenis pilihan terapi:

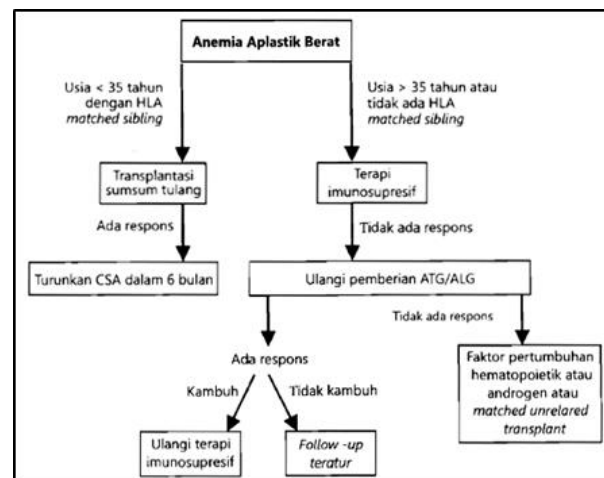
a. Terapi immunosupresif

o Anti thymocyte globuline (ATG)

Pemberian ATG atau anti lymphocyte globuline (ALG) dapat menekan proses imunologik. ALG mungkin juga bekerja melalui peningkatan pelepasan haemopoietic growth factor. Pemberian ATG merupakan pilihan utama untuk penderita anemia aplastik berumur diatas 40 tahun. Antibodi ini biasanya diberikan bersama dengan siklosporin untuk memperbaiki kecepatan respons. Kortikosteroid diberikan jangka pendek untuk mengurangi efek-efek alergik segera dan insidensi serta keparahan serum sickness (demam, ruam dan nyeri sendi) yang dapat terjadi sekitar 7 hari setelah pemberian ATG ini. Hitung trombosit harus dipertahankan >10 x 10⁹/L dan jika mungkin, >20-30 x 10⁹/L. Secara keseluruhan, hampir 80% pasien yang diberikan kombinasi ATG dan siklosporin memberikan respons^{1,7}.

b. Transplantasi sel punca (SCT)

SCT alogenik memberi kemungkinan kesembuhan permanen pada pasien-pasien terpilih. Untuk persiapan kondisi, digunakan siklofosamid tanpa radiasi dan siklosporin yang digunakan untuk mengurangi risiko kegagalan graf dan penyakit graf-versus-host. Secara umum, SCT dianjurkan pada pasien berusia kurang dari 35 tahun dengan anemia aplastik berat dan antigen leukosit manusianya (human leucocyte antigen, HLA) cocok dengan donor saudaranya¹². Sebanyak 80% kasus yang diberikan perlakuan SCT dapat memperoleh kesembuhan. Pada pasien yang berusia lebih tua dengan penyakit yang lebih ringan, pemberian immunosupresi bisa dilakukan pertama kali.





Gambar 7. Algoritma penatalaksanaan pasien anemia aplastik berat⁸.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat terjadi pada pasien dengan anemia aplastik antara lain perdarahan atau infeksi berat, komplikasi saat melakukan transplantasi sumsum tulang, serta hemokromatosis¹.

PROGNOSIS

Prognosis atau perjalanan penyakit anemia aplastik sangat bervariasi, tetapi jika tidak dilakukan terapi pengobatan pada umumnya penyakit ini akan memberikan prognosis yang buruk. Prognosis anemia aplastik dibagi menjadi tiga, yaitu¹:

- Kasus berat dan progresif yang didapatkan sekitar 10-15%, rata-rata meninggal dalam 3 bulan.
- Penderita yang memiliki perjalanan penyakit kronik dengan remisi dan relapse yang terjadi pada hampir 50% kasus, rata-rata diperkirakan meninggal dalam 1 tahun.
- Penderita yang mengalami remisi sempurna atau parsial terjadi hanya pada sebagian kecil penderita.

KESIMPULAN

Secara umum, anemia aplastik adalah anemia yang disertai dengan pansitopenia sebagai akibat dari kegagalan sumsum tulang untuk memproduksi komponen darah, kerusakan komponen darah pada darah tepi atau akibat maldistribusi komponen darah. Secara umum, penyebab terjadinya anemia aplastik antara lain karena kelainan kongenital, radiasi, obat-obatan idiosinkratik, maupun bahan kimia. Tatalaksana dari anemia aplastik ini secara garis besar dapat dilakukan melalui terapi kausal, terapi suportif, terapi untuk memperbaiki fungsi sumsum tulang, dan terapi definitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bakta PDIM. Hematologi Klinik Ringkas. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2015.
2. Forester CM, Huang JN. Aplastic Anemia. 5-Minute Pediatric Consult 8th Ed. 2018;60-1.
3. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol* [Internet]. 2015;101(6):527-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1787-z>
4. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(7):1023-8.
5. Hoffbrand V. *Essential Haematology*. 6th edition. 2011.
6. Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:76-81.
7. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.
8. Setiati S, Alwi I. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-6. 2014.
9. Schoettler ML, Nathan DG. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(4):581-94.
10. Jr. Bagby GC, Bacigalupo A, Alter BP. Bone Marrow Failure Syndromes Aplastic Anemia: Pathogenesis and Treatment. *Am Soc Hematol*. 2007;23-8.
11. Handayani T, Mertha IW. Pendekatan Diagnosis dan Terapi pada Anemia Aplastik. *Proceeding B Natl Symp Work Contin Med Educ XIV*. 2020;385-91.
12. Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic Anemia: Management of Adult Patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;110-7.