

Anemia Aplastik Berat dengan Komplikasi Febril Neutropenia dan Perdarahan pada Perempuan Usia 20 Tahun

Marco Manza Adi Putra¹, Hery Aprijadi²

¹Program Studi Profesi Dokter, Universitas Lampung, Lampung

²Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Anemia aplastik adalah anemia yang disertai oleh pansitopenia yang merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia pada darah tepi. Berdasarkan etiologinya, anemia aplastik dibagi menjadi *acquired aplastic anemia* dan *congenital aplastic anemia*. Berdasarkan derajat keparahan, anemia aplastik diklasifikasikan menjadi derajat sedang, berat dan sangat berat. Menurut penelitian yang dilakukan oleh *University Teaching Hospital* selama tahun 2000-2014 di Brazil, komplikasi mortalitas terbanyak pada kasus anemia aplastik berat adalah perdarahan dan infeksi. Febril neutropenia merupakan komplikasi umum pada pasien yang menerima terapi immunosupresif untuk berbagai sebab, terutama pada kasus anemia aplastik. Menurut *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, febril neutropeni adalah keadaan dimana temperatur oral $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau dua pembacaan berturut-turut suhu $>38,0^{\circ}\text{C}$ selama 2 jam dan *Absolute Neutrophil Count (ANC)* $<0,5 \times 10^9/\text{L}$, atau diperkirakan turun $<0,5 \times 10^9/\text{L}$. Tatalaksana pada anemia aplastik terdiri dari tatalaksana umum dan tatalaksana spesifik. Tatalaksana umum dapat berupa pemasangan *nasogastric tube*, transfusi trombosit atau PRC tergantung kebutuhan, antifibrinolitik, antibiotik dan antipiretik. Tatalaksana spesifik dapat berupa pemberian immunosupresan (siklosporin/*antithymocit* atau *antilymphocyt globulin*), kortikosteroid, *granulosit colony stimulating factor*, dan transplantasi sel punca.

Kata kunci: anemia aplastik, febril neutropenia, perdarahan

Severe Aplastic Anemia with Febrile Neutropenia and Hemorrhage Complication in 20-years-old Woman

Abstract

Aplastic anemia will show pansitopenia manifestation such as anemia, leukopenia and trombositopenia in peripheral blood. Based on the etiology, aplastic anemia is divided to acquired aplastic anemia and congenital aplastic anemia. Aplastic anemia, based on its severity, is divided into moderate, severe and very severe. University Teaching Hospital from 2000-2014 on their research in Brazil declared that complication that cause most mortality in severe aplastic anemia are hemorrhage and infection. Febrile neutropenia are the most complication in patient with immunosuppresant therapy from different causes, especially aplastic anemia. Definition of febrile neutropenia from European Society for Medical Oncology (ESMO) is a condition when the body temperature which checked orally $>38,5^{\circ}\text{C}$ or in two consecutive checking orally $>38^{\circ}\text{C}$ in two hour and *Absolute Neutrophil Count (ANC)* $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, or estimated decreased $<0,5 \times 10^9/\text{l}$. Treatment for aplastic anemia are classified into general and spesifik treatment. General treatment are instaling nasogastric tube, transfusing trombosit or PRC according to the need, antifibrinolytic and antipyretics. Spesific treatment are giving immunossupresant (siklosporin/*antithymocit* and *antilymphocyt globulin*), corticosteroid, *granulosit colony stimulating factor* and stem cell therapy.

Keywords: aplastic anemia, febrile neutropenia, hemmorage

Korespondensi: Marco Manza Adi Putra S,Ked, alamat Jl. Abdul Muis 8 No. 9A RT 08 Lk1 Gedung Meneng Rajabasa BandarLampung, HP 082218352309, e-mail marcomanzaadiputra@gmail.com

Pendahuluan

Anemia aplastik adalah anemia yang disertai oleh pansitopenia yang merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia pada darah tepi. Hal ini disebabkan karena adanya kelainan primer pada sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia tanpa adanya infiltrasi, supresi atau pendesakan sumsum tulang.¹ Teori terjadinya kegagalan sumsum

tulang dalam hematopoiesis adalah terjadinya defek pada sumsum tulang atau kerusakan sel-sel induk. Berdasarkan etiologinya, anemia aplastic dibagi menjadi *acquired aplastic anemia* dan *congenital aplastic anemia*.² Berdasarkan derajat keparahan, anemia aplastik diklasifikasikan menjadi derajat sedang, berat dan sangat berat.^{3,4} Menurut penelitian yang dilakukan oleh *University Teaching Hospital* selama tahun 2000-2014 di

Brazil, komplikasi mortalitas terbanyak pada kasus anemia aplastik berat adalah perdarahan dan infeksi.⁵

Insidensi anemia aplastik menunjukkan adanya variabilitas geografis. Insiden anemia aplastik derajat sedang hingga berat dilaporkan pada 33,33% dan 57,14% kasus masing-masing dari utara distrik Bengal Barat. Salah satu pusat di India juga melaporkan bahwa anemia aplastik menyumbang 20-30% kasus dengan pansitopenia. Frekuensi dari anemia aplastik yang terlihat di rumah sakit di negara Asia jauh lebih tinggi daripada yang dilaporkan dari Barat. Menurut salah satu penelitian yang membahas terkait perbedaan insidensi Anemia aplastik di negara-negara Asia dengan negara-negara di Barat menyebutkan adanya perbedaan variasi kriteria diagnostik antara negara-negara Asia dan negara-negara Barat. *Hypoplastic myelodysplastic sindrom* (MDS) kadang-kadang sangat sulit untuk dipisahkan dari anemia aplastik menggunakan kriteria morfologi standar. Istilah anemia aplastik moderat lebih umum di Asia, sedangkan *Refractory Cytopenia of Childhood* (RCC) yang merupakan salah satu MDS masa kanak-kanak yang diusulkan dari *European Working Group of MDS* (EWOGMDS) diterima dalam klasifikasi WHO.⁶

Menurut *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *febril neutropeni* (FN) didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana temperatur oral $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau dua pembacaan berturut-turut suhu $>38,0^{\circ}\text{C}$ selama 2 jam dan *Absolute Neutrophil Count* (ANC) $<0,5 \times 10^9/\text{L}$, atau diperkirakan turun $<0,5 \times 10^9/\text{L}$. Febril neutropeni merupakan komplikasi umum pada pasien yang menerima terapi immunosupresif untuk berbagai sebab seperti dengan leukemia akut dan hematologi lainnya, keganasan, post transplantasi sumsum tulang dan anemia aplastik. Efek buruk dari pengobatan mielosupresif adalah pengurangan ANC dan predisposisi terhadap infeksi dari bakteri dan jamur. Insiden FN bervariasi antara 10% dan 50% pada tumor padat dan dilaporkan meningkat $\geq 80\%$ pada keganasan hematologi.

Mortalitas dan komorbiditas yang terkait dengan FN membutuhkan rawat inap segera dan pengobatan dengan agen antimikroba. Kelompok pasien FN bersifat heterogen, oleh karena itu perjalanan infeksi dan hasil akhir tergantung pada faktor individu pasien seperti

usia, jenis kelamin, stadium tumor dan riwayat rawat inap sebelumnya.^{7,8,9}

Kasus

Pasien Ny. T usia 20 tahun datang ke RSUD Ahmad Yani pada tanggal 21 Agustus 2017 dengan keluhan utama muntah darah sejak 1 hari yang lalu. Muntah sebanyak 3 kali, berwarna merah kehitaman. Keluhan lain yang dirasakan yaitu BAB hitam, mimisan dan demam tinggi. Pasien juga merasa lemas pada seluruh tubuhnya. Semua keluhan sejak 1 bulan yang lalu.

Pasien pertama kali datang ke IGD RSUD Jendral Ahmad Yani pada tanggal 22 Juli 2017 dengan keluhan lemas dan sering mengalami mimisan. Kemudian dilakukan pemeriksaan morfologi darah tepi dan *Bone Marrow Punction* (BMP). Pada tanggal 11 Agustus, pasien datang kembali ke RSUD Ahmad Yani dengan keluhan BAB berwarna hitam dengan Hb ketika datang 5,1 g/dL. Pasien kemudian lakukan rawat jalan pada tanggal 18 Agustus dan Hb ketika pulang adalah 10,2 g/dL. Pasien kemudian kembali lagi ke rumah sakit saat ini dengan keluhan muntah berdarah, mimisan, BAB berwarna hitam disertai demam.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang dengan kesadaran composmentis (*Glasgow Coma Scale* = 15), tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 100x/menit, RR 20x/menit dan suhu $38,7^{\circ}\text{C}$. Pada pemeriksaan kepala didapatkan bentuk wajah *moon face* dengan perdarahan pada daerah gusi. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan adanya purpura disertai nyeri tekan pada epigastrium. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan purpura pada ekstremitas superior dan inferior.

Pada pemeriksaan penunjang darah didapatkan hitung leukosit $0,8 \times 10^3/\text{ul}$, eritrosit $1,67 \times 10^6/\text{ul}$, trombosit $20 \times 10^3/\text{ul}$, hemoglobin 8g/dl, GDS 142mg/dl serta hitung neutrofil $0,3 \times 10^9/\text{l}$. Pemeriksaan morfologi darah tepi didapatkan kesan eritrosit mikrositik hipokrom, leukosit dan trombosit kesan kurang jumlah. Hasil BMP didapatkan kesan sumsum tulang tampak hiposeluler, aktivitas eritropoiesis, trombopoiesis, dan granulopoiesis tampak turun. Tampak infiltrasi sel lemak.



Gambar 1. Purpura pada Abdomen



Gambar 2. Purpura pada Ekstremitas Superior dan Inferior

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang didapatkan diagnosis anemia aplastik dengan komplikasi febril neutropenia dan perdarahan. Tatalaksana yang dilakukan pada pasien ini berupa pemasangan NGT, IVFD NaCl 0,9% dengan tetesan 20 kali per menit, transfusi trombosit 4 kolf, injeksi omeprazole 1x40 mg, injeksi asam tranexamat 3x250 mg, injeksi meropenem 2x1 g, injeksi levofloxacin 1x500 mg, injeksi metilprednisolon 2x62,5 mg, siklosporin dan infus paracetamol 15mg/kgbb 4x1.

Pembahasan

Telah dilaporkan kasus seorang perempuan berusia 20 tahun datang dengan keluhan muntah darah berwarna kehitaman. Keluhan lain yang dirasakan yaitu BAB hitam, mimisan dan demam tinggi. Pasien juga merasa lemas pada seluruh tubuhnya. Semua keluhan dirasakan sejak 1 bulan yang lalu.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, tekanan darah 100/70 mmHg dan suhu 38,7°C. Pada pemeriksaan kepala didapatkan adanya jerawat, bentuk wajah *moon face* serta perdarahan pada daerah gusi. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan adanya purpura disertai nyeri tekan pada epigastrium. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan purpura pada ekstremitas superior dan inferior. Hal ini sesuai dengan diagnosis anemia aplastik karena perdarahan gusi, purpura, muntah darah, BAB hitam merupakan manifestasi akibat gangguan pembekuan darah, dalam hal ini penurunan kadar trombosit. Jerawat di wajah dan *moon face* serta obesitas sentral dikarenakan dari efek samping pemakaian kortikosteroid pada pasien. Kortikosteroid dapat menyebabkan hiperkortisolisme sehingga menyebabkan penumpukan jaringan lemak pada tempat yang khas seperti pada wajah.^{10,11}

Pada pemeriksaan penunjang darah juga didapatkan hitung leukosit $0,8 \times 10^3/\text{ul}$, eritrosit $1,67 \times 10^6/\text{ul}$, trombosit $20 \times 10^3/\text{ul}$, hemoglobin 8 g/dl. Pansitopenia seperti ini disebabkan akibat dari menurunnya aktivitas dari hematopoiesis pada kasus anemia aplastik. Pada pemeriksaan hitung neutrofil didapatkan nilai $0,3 \times 10^9/\text{l}$. Ini merupakan salah satu kriteria diagnosis febril neutropeni dimana temperatur oral $>38,5^\circ\text{C}$ atau dua pembacaan berturut-turut suhu $>38,0^\circ\text{C}$ selama 2 jam dan hitung neutrofil $<0,5 \times 10^9/\text{l}$. FN merupakan komplikasi umum pada pasien yang menerima terapi immunosupresif untuk berbagai sebab seperti dengan leukemia akut dan hematologi lainnya. Pemeriksaan morfologi darah tepi didapatkan kesan eritrosit mikrositik hipokrom, leukosit dan trombosit kesan kurang jumlah. Hasil BMP didapatkan kesan sumsum tulang tampak hiposeluler, aktivitas eritropoiesis, trombopoiesis, dan granulopoiesis tampak turun. Tampak infiltrasi sel lemak. Hal ini sesuai dengan gambaran anemia aplastik dimana pada pemeriksaan BMP didapatkan hasil sumsum tulang terlihat hipoplasia, disertai hilangnya jaringan hemopoietik dan penggantian oleh lemak yang membentuk lebih dari 75% sumsum tulang. Biopsi trephine perlu dan mungkin tampak bercak daerah-daerah selular dengan latar belakang hiposeluler. Sel utama yang terlihat adalah limfosit dan sel plasma, megakariosit sangat sedikit atau tidak ada.^{10,11}

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien di diagnosis anemia aplastik dengan komplikasi febril neutropenia dan perdarahan. Anemia aplastik didefinisikan sebagai kegagalan sumsum tulang untuk memproduksi komponen sel-sel darah. Anemia aplastik adalah anemia yang disertai oleh pansitopenia yang merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia pada darah tepi yang disebabkan kelainan primer pada sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia tanpa adanya infiltrasi, supresi atau pendesakan sumsum tulang.^{1,10,11}

Berdasarkan etiologinya, anemia aplastik dibagi menjadi *acquired aplastic*

anemia dan *congenital aplastic anemia*. Lebih dari 80% kasus anemia aplastik adalah *acquired aplastic anemia*. Sedangkan untuk etiologi *congenital aplastic anemia* terjadi pada sedikitnya 25% dari anak-anak dengan kondisi seperti anemia fanconi, *dyskeratosis kongenital*, *cartilage hair-hipoplasia*, *thrombocytopenia-absent radius syndrome (TAR)*, dan *diamond blackfan anemia (DBA)*.^{2,12}

Berdasarkan derajat keparahan, anemia aplastik diklasifikasikan menjadi derajat sedang, berat dan sangat berat. Pada anemia aplastik derajat sedang, akan ditemukan penurunan selularitas sumsum tulang dan penurunan hitung dua dari tiga komponen sel hematopoetik. Anemia aplastik derajat berat akan ditemukan selularitas sumsum tulang $<30\%$, penurunan dua dari tiga komponen sel hematopoetik, ANC $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ dan kebutuhan untuk ditransfusi. Pada anemia aplastik sangat berat, akan ditemukan gejala yang sama dengan anemia aplastik berat, namun ANC pada anemia aplastik sangat berat $<0,2 \times 10^9/\text{L}$.^{3,4} Pada kasus ini, pasien diklasifikasikan masuk pada anemia aplastik derajat berat.

Menurut teori, tatalaksana pada anemia aplastik terdiri dari tatalaksana umum dan tatalaksana spesifik. Tatalaksana umum dapat berupa pemasangan nasogastric tube, transfusi trombosit atau PRC tergantung kebutuhan, antifibrinolitik, antibiotik dan antipiretik. Tatalaksana spesifik pada kasus ini dapat berupa pemberian immunosupresan (siklosporin/*antithymocit*, kortikosteroid, *granulosis colony stimulating factor*, dan transplantasi sel punca).^{10,13}

Penatalaksanaan umum yang dilakukan pada pasien berupa pemasangan NGT, IVFD NaCl 0,9% dengan tetesan 20 kali per menit, transfusi trombosit 4 kolf, injeksi omeprazole 1x40mg, injeksi asam tranexamat 3x500 mg, injeksi meropenem 2x1 g, injeksi levofloxacin 1x500 mg, injeksi metilprednisolon 2x 62,5 mg dan infus paracetamol 15mg/kg bb 4x1. Transfusi trombosit pada pasien dikarenakan kadar trombosit yang kurang dari $<20 \times 10^3/\text{ul}$. Pemasangan NGT dan pemberian omeprazol pada pasien bertujuan untuk mengeluarkan darah dan mengurangi perdarahan pada lambung. Penggunaan asam tranexamat

bertujuan sebagai antifibrinolitik akibat adanya trombositopenia berat yang dialami pasien. Pasien mendapatkan paracetamol sebagai antipiretik untuk mengurangi peningkatan suhu tubuh pasien. Pasien juga mendapatkan terapi antibiotik yang berguna untuk menghindari adanya infeksi sekunder. Penatalaksanaan spesifik yang dilakukan pada pasien adalah pemberian immunosuppressan (siklosporin) dan kortikosteroid (metilprednisolon). Siklosporin mencegah aktivasi sel limfosit-T. Ketika sel limfosit-T tidak aktif, maka sel stem yang berada di sumsum tulang tidak akan terserang. Hal ini dapat menyebabkan sel stem sumsum tulang dapat kembali berkembang dan memproduksi sel darah kembali. Pemberian kortikosteroid sering dikombinasikan dengan obat immunosupresan untuk mengurangi efek samping berupa *serum sickness*.^{10,13}

Simpulan

Anemia aplastik adalah anemia yang disertai oleh pansitopenia yang merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia pada darah tepi. Komplikasi mortalitas terbanyak pada kasus anemia aplastik berat adalah perdarahan dan infeksi. Pada pasien ini didapatkan tanda gejala infeksi berupa febrile neutropeni dan perdarahan. Tatalaksana pada anemia aplastik terdiri dari tatalaksana umum dan tatalaksana spesifik. Tatalaksana umum dapat berupa pemasangan *nasogastric tube*, tranfusi trombosit atau PRC tergantung kebutuhan, antifibrinolitik, antibiotik dan antipiretik. Tatalaksana spesifik pada kasus ini dapat berupa dengan pemberian immunosupresan (siklosporin/*antithymocit*, kortikosteroid, *granulosis colony stimulating factor*, dan transplantasi sel punca.

Daftar Pustaka

1. Dinca AL, Marginean OC, Melit LE, Damian R, Chincesan M. Aplastic anemia: therapeutic and deontological aspects. *Romanian J of Pediatric*. 2016; 65(1): 56-9.
2. Melinkeri RS. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of aplastic anaemia. *J*

- association of physicians of india. 2015; 63(suppl 3):8-12.
3. Singh P, Sinha A, Kamath A, Malhotra S, dkk. Aplastic anemia-a quick review. *J Can Pre & Cur Research*. 2017; 7(5): 1-6
4. Guinan CE. Diagnosis and management of aplastic anemia. *J Am Soc of Hematology*. 2011; (1):76-80.
5. Tsiba Ga, Kocho I, Guelongo OO, Ibetha O, dkk. Severe anaplastic anemia: manegement challenge in the university teaching hospital of brazzaville. *Rwanda Med J*. 2016; 73(2):22-5.
6. Kojima S. Why is the incidence of aplastic anemia higher in asia?. *Expert Review of Hematology* [internet]. 2017 [disitasi tanggal 6 September 2018]; 10(4):277-279. Tersedia dari <http://www.tandfonline.com/loi/ierr>
7. Carpeno JDC, Vilaplana PG, Tejerina A, Torres AA, dkk. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals: PINNACLE study. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015; 3(3):725-9.
8. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hemato Blood Transfus*. 2010; 26(2):49-55.
9. Klastersky J, Naurois JD, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practical guidelines. *Annals of oncology*. 2016; 27(5):111-5.
10. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. *Kapita Selekta Hematologi Edisi 4*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2005.
11. Mansyoer A. *Ilmu penyakit dalam*. Jilid 1. Edisi VI. Jakarta. InternPublishing; 2014.
12. Ashwini BR, Paloo S, Ahmed MS. Aplastic anemia in a developing country: the present and the need. *National Journal of Lab Med*. 2016; 5(3):08-10.
13. Bacigalupo, A. How i treat acquired anemia aplastic. *The American Society of Hematolog* [internet]. 2017 [disitasi tanggal 8 September 2018]; 129(11): 1428-1434. Tersedia dari <http://www.bloodjournal>.