

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Anemia aplastik (AA) merupakan sindrom kegagalan sistem hematopoiesis primer kronik yang secara klinis ditandai dengan pansitopenia dan hipoplasia/aplasia sumsum tulang. Anemia aplastik diklasifikasikan menjadi tidak berat, berat atau sangat berat berdasarkan derajat pansitopenia dan selularitas sumsum tulang.¹

Insidensi AA bervariasi di seluruh dunia yaitu 0.6-6.1 kasus per 1 juta penduduk per tahun.² Di Amerika Serikat dan Eropa, insidensi 2-3 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Kejadiannya lebih tinggi di negara Asia, di Cina didapatkan 7 kasus per 1 juta penduduk per tahun, di Korea, Malaysia dan Thailand didapatkan 5 kasus per 1 juta penduduk per tahun.³ Angka kejadian di Indonesia diperkirakan 2-5 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Penyakit ini memiliki angka kejadian yang rendah, tetapi sangat berpotensi menyebabkan kematian.⁴

Saat ini, *Anti Thymocyte Globulin* (ATG) dan Siklosporin-A (CsA) merupakan terapi lini pertama AA berat/sangat berat ketika tidak didapatkan *Haemopoietic Stem Cell Transplant* (HSCT) dengan *Matched Sibling Donor* (MSD).^{1,5} Siklosporin-A bekerja dengan menghambat aktivasi dan proliferasi prekursor limfosit sitotoksik. Dalam suatu uji coba acak, CsA memiliki efektivitas yang sama dengan ATG pada pasien AA berat.⁶ Siklosporin-A memiliki keunggulan dibandingkan ATG, yaitu lebih murah, lebih mudah didapat, dapat diberikan pada pasien rawat jalan, dan memiliki toksisitas yang lebih rendah. Keunggulan ini membuatnya cocok digunakan sebagai pengobatan awal pasien di negara berkembang di mana ketersediaan ATG jarang dan pasien tidak mampu membeli ATG.^{6,7} Di negara maju, sebagian besar pasien tidak memiliki donor untuk transplantasi alogenik sehingga terapi immunosupresif (IST) digunakan sebagai pengobatan lini pertama. Di sisi lain, transplantasi alogenik tidak dapat dilakukan di sebagian besar negara berkembang.^{1,5}

Berbagai penelitian telah melaporkan respons terapi CsA pada AA. Penelitian Matsuda et al tahun 2019 di Jepang, Mandal et al tahun 2017 di India Timur, Al Ghazaly et al tahun 2015 di Yaman, Li et al tahun 2022 di China, Awan et al tahun 2024 dan Ghazanfar et al tahun 2014 di Pakistan telah melaporkan CsA dapat menjadi pilihan terapi, terutama di negara berkembang di mana didapatkan keterbatasan ATG dan transplantasi sumsum tulang.⁶⁻¹¹ Akan tetapi, respons terapi CsA pada pasien AA sangat heterogen dan multifaktor. Faktor-faktor ini mencakup karakteristik pasien (usia, genetik), karakteristik penyakit (severitas, interval diagnosis-terapi), dan faktor terkait manajemen (riwayat transfusi, komorbiditas). Pentingnya mengetahui faktor-faktor yang dapat mempengaruhi respons terapi CsA dapat memberikan strategi yang lebih baik dalam merencanakan terapi pada pasien.^{12,13}

Kejadian AA umumnya muncul pada usia 15-25 tahun dengan puncak insidensi kedua muncul setelah usia 60 tahun.^{1,12} Di Amerika Serikat dan Eropa sebagian besar usia pasien berkisar antara 15-29 tahun, sementara di Asia usia 15-24 tahun. Penelitian oleh Rizki et al tahun 2021 di kota Padang mendapatkan insidensi tertinggi pada usia <35 tahun dan 56-65 tahun.⁴ Usia pasien saat mendapatkan IST merupakan faktor yang sangat penting dalam menentukan keberhasilan terapi, usia muda dihubungkan dengan

keberhasilan terapi yang lebih baik. Studi meta-analisis oleh Wang, et al melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara kegagalan IST pada pasien yang berusia 60 tahun ke atas.¹² Semakin tua pasien, *overall survival rate* (OS) 15 tahun semakin menurun. Bahkan, mayoritas pasien yang tidak diterapi akan meninggal dalam 1 tahun akibat perdarahan, infeksi atau transformasi ke penyakit limfoproliferatif.⁵

Rasio kejadian AA pada laki-laki dan perempuan adalah 1:1.² Studi meta-analisis oleh Wang, et al juga melaporkan tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin terhadap kejadian penyakit.¹² Studi oleh Somprasertkul, et al di Thailand tahun 2024 melaporkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) merupakan faktor prediktor keberhasilan pengobatan di mana pasien dengan indeks massa tubuh yang rendah kurang memberikan respons pengobatan imunosupresif dibandingkan pasien dengan IMT 24,9 kg/m² atau lebih pada pasien AA berat atau sangat berat. Mekanisme potensial yang dipikirkan yaitu adanya imunosupresi persisten pada pasien dengan IMT rendah dan efek protektif jaringan adiposa pada IMT tinggi.¹⁴

Interval waktu diagnosis dan dimulainya IST merupakan faktor penting yang mempengaruhi prognosis dan respons terapi. Studi RACE oleh *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* 2024 melaporkan bahwa semakin cepat IST berbasis CsA dimulai, semakin tinggi respons hematologi dan OS pasien.¹⁵ Penelitian oleh Nakamura et al tahun 2023 melaporkan bahwa risiko kematian tertinggi terjadi pada tahun pertama karena kegagalan terapi atau komplikasi terkait penyakit/infeksi, yang berarti mempercepat inisiasi IST merupakan hal esensial untuk melewati periode kritis. Keterlambatan dalam memulai terapi meningkatkan risiko komplikasi serius, terutama infeksi berat dan perdarahan, yang sering menjadi penyebab kematian dini.^{15,16}

Kebutuhan transfusi darah yang tinggi sebelum memulai IST dihubungkan dengan respons terapi dan prognosis buruk. Kebutuhan transfusi tinggi meningkatkan risiko aloimunisasi HLA, mencerminkan durasi penyakit lebih lama dan tingkat kegagalan hematopoietik yang lebih berat, serta menurunkan respons yang optimal terhadap terapi.^{17,18} Penelitian Leyu et al tahun 2025 melaporkan pasien dengan riwayat transfusi yang rendah dikategorikan sebagai faktor prognostik yang baik. Sebaliknya, riwayat transfusi yang banyak sebelum IST dikaitkan dengan respons yang lebih rendah karena menandakan penyakit yang lebih parah dan resisten.^{17,19} Komplikasi terkait dengan transfusi (*iron overload*) dan kebutuhan transfusi berkelanjutan menandakan pasien berada dalam kondisi kurang ideal untuk mencapai respons komplim terhadap CsA.¹⁹

Saat ini, penggunaan kortikosteroid hanya digunakan sebagai terapi suportif dengan durasi singkat untuk mencegah reaksi yang berhubungan dengan infus ATG (*serum sickness* atau reaksi alergi).²⁰ Kortikosteroid tidak digunakan sebagai terapi tunggal tanpa ATG/CsA karena tidak akan memberikan respons pengobatan.^{20,21} Kortikosteroid memiliki sifat imunosupresif yang kuat sehingga dapat menginduksi apoptosis limfosit T, sel utama penyebab kerusakan SST pada Anemia Aplastik. Oleh karena itu, pemberian kortikosteroid sebelum pemberian IST (ATG dan CsA) dapat mengurangi beban limfosit T autoreaktif secara parsial, sehingga mengoptimalkan efektivitas IST dalam menekan sisa limfosit T yang patogen. Penggunaan rutin, dosis tinggi, atau jangka panjang hanya berpotensi meningkatkan respons parsial yang tidak bermakna tetapi juga secara bermakna meningkatkan risiko toksisitas tanpa memberikan manfaat tambahan yang terbukti.²⁰⁻²²

Komorbiditas seperti hipertensi dan diabetes mellitus (DM) tidak secara langsung menghambat mekanisme imunologis terapi IST, namun menurunkan keberhasilan terapi jangka panjang dan OS pasien AA. Kondisi hipertensi dan DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan disfungsi ginjal yang selanjutnya dapat diperberat efek nefrotoksik dan vasokonstriktif CsA. Hal ini dapat membatasi kemampuan klinisi untuk memberikan terapi secara optimal dengan mengurangi dosis atau menghentikan obat, yang secara langsung berpotensi menyebabkan respons terapi tidak lengkap atau kekambuhan pada pasien.^{2,23,38} Studi oleh Li et al tahun 2024 juga mengidentifikasi DM sebagai faktor risiko independen terhadap *bloodstream infection* setelah pasien menerima IST. Infeksi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas dini pada AA berat yang diobati dengan IST dan komplikasi DM (seperti neuropati atau gangguan vaskular) memperberat kondisi pasien.²⁴

Severitas penyakit AA yang ditentukan berdasarkan kriteria modifikasi Camitta merupakan faktor prognostik fundamental yang berkorelasi terbalik dengan keberhasilan terapi.²⁵ Semakin berat penyakitnya, semakin buruk respons terapi dan prognosisnya. Severitas sangat berat dihubungkan dengan risiko kematian dini akibat infeksi sangat tinggi, menyebabkan kegagalan terapi sebelum IST memiliki waktu bekerja. Kedua, severitas sangat berat menyiratkan kerusakan SST lebih luas dan cadangan sel punca minimal, membatasi potensi regeneratif untuk mencapai respons kompli.^{3,25} Severitas penyakit merupakan prediktor penting *survival* jangka pendek, sementara faktor seperti usia atau genetik dapat menjadi faktor prediktor jangka panjang terhadap terapi IST.¹²

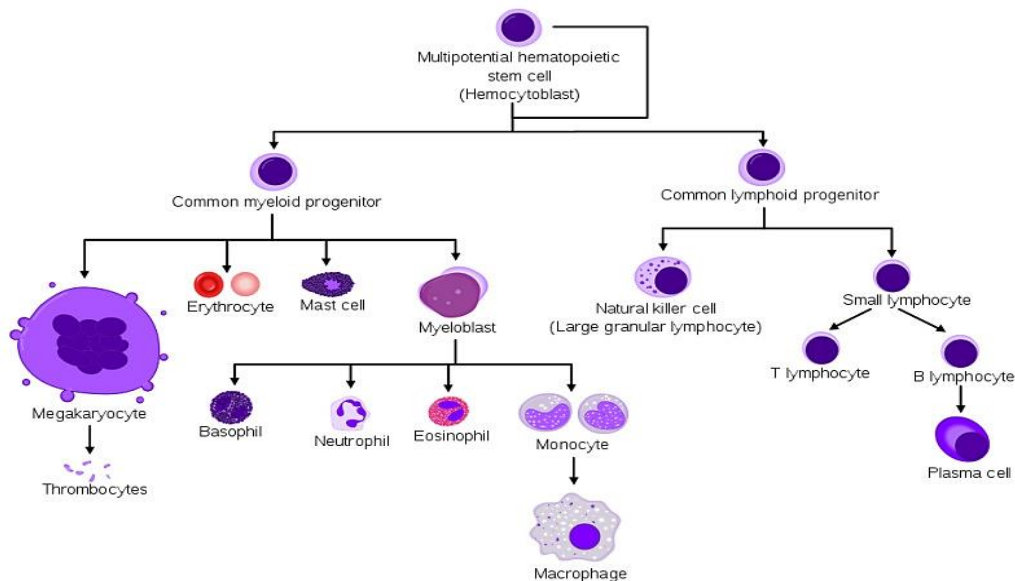
Siklosporin-A telah lama menjadi modalitas IST yang krusial dalam penatalaksanaan AA. Peran CsA sangat menonjol di banyak fasilitas klinis, terutama di negara berkembang, di mana akses terhadap ATG dan HSCT terbatas, sehingga sering digunakan sebagai monoterapi. Meskipun efektivitasnya terbukti, respons pasien terhadap CsA menunjukkan variabilitas yang bermakna. Pemahaman jelas mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi respons terapi adalah informasi yang sangat dibutuhkan oleh klinisi. Identifikasi prediktor yang kuat memungkinkan stratifikasi risiko yang lebih akurat dan personalisasi regimen pengobatan, sehingga memaksimalkan peluang keberhasilan terapi. Berdasarkan kebutuhan klinis untuk meningkatkan efikasi pengobatan berbasis CsA, peneliti termotivasi untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Tinjauan Pustaka

1.2.1 Hematopoiesis

Hematopoiesis merupakan proses terbentuknya berbagai macam sel darah dan sumsum tulang, yaitu eritrosit, trombosit, granulosit, limfosit, dan monosit. Proses ini dimulai dari *multipotent hematopoietic stem cells* (HSC) yang memiliki kemampuan untuk membelah menjadi sel progenitor multipoten. Sel progenitor akan membelah menjadi sel-sel spesifik yang bertambah banyak melalui proses yang berulang dan akan menghasilkan leukosit, eritrosit, atau trombosit matur.²⁶ Rangkaian pembelahan dalam sistem hematopoiesis dimulai dari sel progenitor multipoten yang membelah menjadi progenitor mieloid atau progenitor limfoid. Progenitor mieloid akan menghasilkan megakariosit, eritrosit, basofil, neutrofil, eosinofil, dan monosit. Progenitor limfoid akan menghasilkan sel *natural killer*, limfosit B dan T. Jenis sel yang akan dibelah oleh HSC dan sel progenitor ditentukan oleh faktor pensinyalan spesifik seperti eritropoietin,

Interleukin (IL)-2, IL-3, IL-6, IL-7, dan *Colony Stimulating Factors*. Lokasi utama hematopoiesis berubah seiring bertambahnya usia. Pada awal periode janin, lokasinya dimulai di *yolk sac* dan aorta-gonad-mesonephros, kemudian akan berpindah ke hati, limpa, dan akhirnya ke SST dan kelenjar getah bening.²⁶



Gambar 1.1 Skema Hematopoiesis ²⁶

1.2.2 Anemia Aplastik

1.2.2.1 Definisi

- Sindrom kegagalan sistem hematopoiesis primer kronik yang menyebabkan berkurangnya atau tidak adanya prekursor hematopoietik di sumsum tulang, yang dikarakteristikan pansitopenia pada darah tepi dan hipoplasia/aplasia pada sumsum tulang.^{1,5}
- Pada AA terjadi penurunan produksi sel darah dari sumsum tulang sehingga menyebabkan retikulositopenia, anemia, granulositopenia, monositopenia dan trombositopenia.^{1,22}

1.2.2.2 Epidemiologi

Insidensi AA bervariasi di seluruh dunia yaitu 0.6-6.1 kasus per 1 juta penduduk per tahun.² Di Amerika Serikat dan Eropa, insidensi AA 2-3 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Kejadian penyakit lebih tinggi di negara Asia, di Cina didapatkan 7 kasus per 1 juta penduduk per tahun, di Korea, Malaysia dan Thailand didapatkan 5 kasus per 1 juta penduduk per tahun.³ Angka kejadian di Indonesia diperkirakan 2-5 kasus per 1 juta penduduk per tahun.⁴ Kejadian AA umumnya muncul pada usia 15-25 tahun dengan puncak insidensi kedua muncul setelah usia 60 tahun.^{1,12} Di Amerika Serikat dan Eropa sebagian besar usia pasien berkisar antara 15-29 tahun, sementara di Asia usia 15-24 tahun. Penelitian oleh Rizki et al tahun 2021 di kota Padang mendapatkan insidensi Anemia Aplastik tertinggi pada usia <35 tahun dan 56-65 tahun.⁴ Insidensi penyakit ini lebih banyak ditemukan di belahan dunia timur daripada barat.^{1,12}

1.2.2.3 Etiologi

Anemia aplastik dibedakan menjadi primer dan sekunder. Penyebab primer dibagi atas hereditas dan idiopatik. Penyebab sekunder dibagi atas autoimun, bahan kimia, obat-obatan, infeksi, radiasi, dan kondisi-kondisi khusus.²⁷

- Anemia Aplastik Hereditas

Faktor hereditas juga diketahui dapat menyebabkan terjadinya AA yang diturunkan meskipun sebagian besar kasus paling banyak bersifat idiopatik. Beberapa etiologi yang diturunkan antara lain anemia Fanconi, diskieratosis kongenital, sindrom Schwachman-Diamond, dan trombositopenia megakariositik.^{5,28}

- Anemia Aplastik Didapat

Sebagian besar kasus AA didapat adalah idiopatik (50-70%). Selain itu dapat disebabkan secara sekunder oleh bahan-bahan kimia seperti senyawa benzena, hipersensitivitas terhadap obat atau overdosis seperti kloramfenikol, fenilbutazon, sulfur, emas, obat-obat sitotoksik (mileran, nitrosurea) dan antikonvulsan. Infeksi seperti Epstein-Bar, Influenza A, Dengue, Tuberkulosis, Hepatitis, HIV-AIDS maupun kehamilan juga merupakan penyebab AA didapat.^{5,28}

Tabel 1.1 Etiologi Anemia Aplastik²⁸

Kategori	Contoh
Autoimun	GVHD, SLE, <i>antibody-induced</i> , <i>eosinophilic fasciitis</i>
Bahan Kimia	Benzena (pelarut organik), lindana (insektisida), arsenikal anorganik, pentaklorofenol (pengawet kayu), toluena (lem)
Obat-obatan (<i>dose-dependent</i>)	<i>Alkylating agents</i> (karboplatin), antibiotik (kloramfenikol, sulfonamide), antimetabolit (methotrexate), ticlopidine
Obat-obatan (idiosinkratik)	Antiepileptik (karbamazepin, hidantoin), antitiroid (metimazol, propiltiourasil), kloramfenikol, NSAID (indometasin, fenilbutazon), arsenikal organik (<i>arsenic trioxide</i>), <i>penicillamine</i>
Hereditas	Trombositopenia amegakariositik, diskieratosis kongenital, anemia Fanconi, sindrom Shwachman-Diamond-Oski, defek telomerase
Idiopatik	Defek sel punca yang di dapat (<i>Acquired stem cells defects</i>)
Infeksi	Sepsis, virus (CMV, EBC, hepatitis seronegatif), HHV-6, HIV, VZV)
Radiasi	Kecelakaan (<i>Chernobyl</i> , <i>5-Mile Island</i>), terapi penyinaran
Penyebab Lain	Anoreksia nervosa, hipopituitarisme, PNH, kehamilan, timoma

1.2.2.4 Patofisiologi dan Patogenesis

Terdapat 3 patofisiologi utama penyebab terjadinya anemia aplastik.^{13,22,27}

- Kerusakan Sumsum Langsung

Kerusakan paling sering terjadi secara iatrogenik akibat kemoterapi dan radiasi. Efek pada sumsum bergantung pada dosis, bersifat sementara, sistem organ lain terpengaruh dan dapat terjadi pemulihan spontan. Dalam literatur awal dikatakan benzena dapat merusak hematopoiesis dan pekerja yang terpapar secara industri berisiko mengalami Anemia Aplastik. Akan tetapi saat ini benzena hanya menjadi bagian kecil dari etiologi di sebagian besar negara. Di Cina, yang merupakan negara dengan industri yang pesat dan kurang regulasi, benzena tetap menjadi faktor risiko di tempat kerja. Pekerja yang terpapar dosis yang tidak terlalu intens atau berkepanjangan akan menderita sitopenia yang lebih ringan dan akan pulih setelah menghentikan paparan.^{26,29}

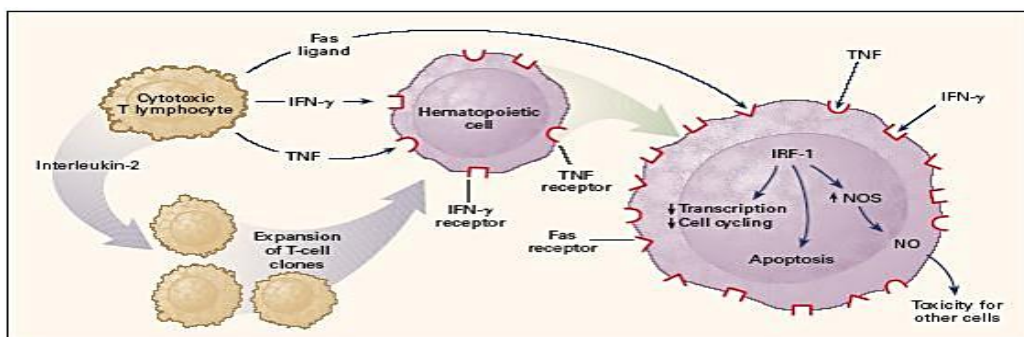
- Kegagalan hemopoietik

Adanya reaksi autoimunitas yang dibuktikan oleh percobaan *in vitro* yang memperlihatkan limfosit menghambat pembentukan koloni hemopoietik alogenetik dan autologus. Setelah itu, limfosit T sitotoksik memerantarai destruksi sel-sel punca hemopoietik. Sel-sel T efektor lebih jelas di sumsum tulang dibandingkan dengan darah tepi pasien AA. Sel-sel tersebut menghasilkan Interferon- γ dan TNF- α yang merupakan inhibitor langsung hematopoiesis dan meningkatkan ekspresi Fas pada sel-sel CD34+. Klon sel-sel T imortal yang positif CD4 dan CD8 dari pasien AA juga mensekresi sitokin T-helper-1 yang bersifat toksik langsung ke sel-sel CD34 positif autologus.^{1,5}

Kegagalan produksi sel darah menyebabkan kosongnya sumsum tulang yang tampak pada pemeriksaan apusan aspirat atau spesimen biopsi inti sumsum tulang. Hasil pencitraan dengan MRI vertebra memperlihatkan jaringan lemak yang menggantikan sumsum tulang. Secara kuantitatif, sel-sel hematopoietik yang imatur dapat dihitung dengan *flow cytometry*. Sel-sel tersebut mengekspresikan protein *cytoadhesive*, yang disebut dengan CD 34+. Pada pemeriksaan *flow cytometry*, antigen sel CD 34+ dideteksi secara fluorosen satu per satu, sehingga jumlah sel-sel CD 34+ dapat dihitung dengan tepat. Pada AA, sel-sel CD 34+ hampir tidak ada berarti sel-sel induk pembentuk koloni eritroid, myeloid dan megakariositik sangat kurang jumlahnya.¹

- Destruksi Imun

Limfosit berperan penting terhadap destruksi kompartemen sel hematopoietik. Eksperimen awal memperlihatkan bahwa limfosit pasien menekan hematopoiesis. Sel-sel tersebut memproduksi faktor penghambat yang dikenal dengan interferon- γ . Aktivasi respons sel T helper 1 disimpulkan dari sifat imunofenotipik sel-sel T dan produksi interferon, *tumor necrosis factor*, dan IL-2 yang berlebihan. Pada AA, sel-sel CD34+ dan sel-sel progenitor hematopoietik sangat sedikit jumlahnya. Perubahan imunitas menyebabkan destruksi, khususnya kematian sel CD34 yang diperantai ligan Fas dan aktivasi alur intraselular yang menyebabkan penghentian siklus sel. Sel-sel T menghancurkan sel-sel punca hematopoietik dengan *HLA-DR-restricted* melalui ligan Fas. Efek IFN- γ dimediasi melalui IRF-1 menghambat transkripsi selular gen dan proses siklus sel sehingga produksi sel-sel darah tidak dapat terjadi. IFN- γ juga memicu produksi gas NO yang toksik terhadap sel-sel lain. Selain itu, peningkatan IL-2 menyebabkan meningkatnya jumlah sel T yang mempercepat kerusakan jaringan pada sel.^{1,5,30}



Gambar 1.2 Patogenesis Anemia Aplastik ²²

1.2.2.5 Manifestasi Klinis

Keluhan dan gejala yang muncul merupakan akibat dari pansitopenia. Hipoplasia eritropoietik akan menyebabkan gejala anemia seperti lemah, *dyspnoe d'effort*, palpitasi cordis, takikardi, dan pucat. Berkurangnya elemen leukopoisis akan menyebabkan granulositopenia sehingga penderita lebih mudah terkena infeksi lokal maupun sistemik. Trombositopenia akan menyebabkan pendarahan di kulit, selaput lendir ataupun di organ-organ. Hasil pemeriksaan fisis pasien bervariasi. Adanya splenomegali dan limfadenopati justru akan meragukan diagnosis.^{1,30}

Manifestasi klinis pada pasien AA dapat berupa:^{1,31,32}

- Sistem kardiovaskuler: rasa lesu, cepat lelah, palpitasi, sesak napas saat aktivitas fisik, angina pectoris hingga gejala payah jantung.
- Susunan saraf: sakit kepala, pusing, telinga mendengung, mata berkunang-kunang terutama pada waktu perubahan posisi dari jongkok ke berdiri, iritabel, lesu dan perasaan dingin pada ekstremitas.
- Sistem pencernaan: anoreksia, mual dan muntah, flatulensi, perut kembung, tidak nyaman di ulu hati, diare atau obstipasi.
- Sistem urogenital: gangguan haid dan libido menurun.
- Epitel dan kulit: kelihatan pucat, kulit tidak elastis atau kurang cerah, rambut tipis dan kekuning-kuningan.
- Gejala perdarahan: petekie, ekimosis, epistaksis, perdarahan subkonjungtiva, perdarahan gusi, hematemesis/melena atau menorhagia pada wanita. Perdarahan organ dalam lebih jarang dijumpai, namun jika terjadi perdarahan otak sering bersifat fatal.
- Tanda-tanda infeksi: ulserasi mulut/tenggorokan, selulitis, febris, atau sepsis.

1.2.2.6 Pemeriksaan Penunjang

A. Pemeriksaan Laboratorium

- Darah Tepi

Pansitopenia tidak selalu ditemukan pada stadium awal penyakit. Anemia normokrom normositer merupakan tanda khas, kadang ditemukan makrositosis, anisositosis dan poikilositosis. Adanya eritrosit atau leukosit muda dalam darah tepi menandakan bukan AA. Jumlah granulosit dan trombosit ditemukan sedikit. Limfositosis relatif terdapat pada >75% kasus. Persentase retikulosit normal atau rendah.¹

- Laju Endap Darah

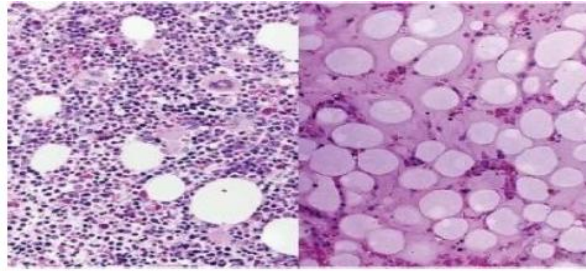
LED akan selalu meningkat, 89% kasus >100 mm dalam jam pertama.¹

- Faal Hemostasis

Waktu perdarahan memanjang dan retraksi bekuan buruk disebabkan oleh trombositopenia. Faal hemostasis lainnya normal.¹

- Sumsum Tulang

Biopsi sumsum tulang harus dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai menderita Anemia Aplastik. Sumsum tulang didapatkan hipoplasia sampai aplasia. Aplasia tidak menyebar secara merata pada seluruh sumsum tulang, sehingga sumsum tulang yang normal dalam satu kali pemeriksaan tidak dapat menyingkirkan diagnosis Anemia Aplastik, harus diulangi di tempat yang lain.¹



Gambar 1.3 Gambaran SST Orang Normal (Kiri) dan Anemia Aplastik (Kanan)¹

- Virus
Evaluasi AA meliputi pemeriksaan virus Hepatitis, HIV, parvovirus, dan CMV.¹
- Tes Ham atau Tes Hemolisis Sukrosa
Tes ini untuk mengetahui adanya *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*¹
- Kromosom
Kelainan kromosom tidak ditemukan pada Anemia Aplastik didapat. Pemeriksaan sitogenetik dengan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan imunofenotipik dengan *flow cytometry* diperlukan untuk menyingkirkan diagnosis banding seperti myelodisplasia hiposelular.¹
 - Defisiensi Imun
Diketahui melalui penentuan titer immunoglobulin dan imunitas sel T.¹
 - Lain-lain
Besi serum normal atau meningkat, TIBC normal, Hemoglobin F meningkat pada Anemia Aplastik anak, dan mungkin ditemukan pada Anemia Aplastik konstitusional. Kadar eritropoetin ditemukan meningkat pada Anemia Aplastik.¹

B. Pemeriksaan Radiologis

- *Nuclear Magnetic Resonance Imaging*
Pemeriksaan ini merupakan cara terbaik untuk mengetahui luasnya perlemakan karena membuat pemisahan tegas antara daerah SST berlemak dan berselular.¹
- *Radionuclide Bone Marrow Imaging (Bone Marrow Scanning)*
Luasnya kelainan SST dapat ditentukan oleh *scanning* tubuh setelah disuntik koloid radioaktif technetium sulfur yang akan berikatan dengan makrofag SSt atau iodium klorida yang terikat pada transferin. Dengan bantuan scan, daerah hemopoiesis aktif dapat ditentukan untuk memperoleh sel-sel yang selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan sitogenetik atau kultur sel-sel induk.¹

1.2.2.7 Diagnosis

Berdasarkan *International Agranulocytosis Aplastic Anemia Study Group*³¹

- Satu dari tiga sebagai berikut:
 - Hb < 10 g/dL atau HCT < 30%
 - Trombosit < $50 \times 10^9/L$
 - Leukosit < $3,5 \times 10^9/L$
- Retikulosit < $30 \times 10^9/L$

- Gambaran SST
 - Penurunan selularitas dengan hilangnya atau menurunnya semua sel hematopoietik atau selularitas normal oleh hiperplasia eritroid fokal dengan deplesi seri granulosit dan megakariosit.
 - Tidak adanya fibrosis yang bermakna atau infiltrasi neoplastik
- Pansitopenia karena obat sitostatika atau radiasi terapeutik harus dieksklusi

Berdasarkan severitas pansitopenia darah tepi dan selularitas sumsum tulang menurut *International Agranulocytosis Aplastic Anemia Study Group* yang dimodifikasi menjadi kriteria Camitta, AA didiagnosis menjadi tidak berat, berat atau sangat berat seperti yang dapat dilihat pada tabel 2.3. Risiko morbiditas dan mortalitas berhubungan dengan tingkat keparahan sitopenia dibandingkan selularitas SST.^{1,13}

Tabel 1.2 Klasifikasi Camitta Anemia Aplastik¹³

Severitas	Kriteria
Berat	Selularitas sumsum tilang <25% (atau jika <30%, 25-30% sisa sel hematopoietik) dan memenuhi setidaknya 2 dari berikut: • Neutrofil darah tepi <0.5x10⁹/L • Trombosit darah tepi <20x10⁹/L • Retikulosit darah tepi <20x10⁹/L
Sangat Berat	Sama seperti klasifikasi berat, tetapi jumlah neutrofil darah tepi <0.2x10 ⁹ /L
Tidak Berat	Sumsum tulang hiposeluler dengan sitopenia darah tepi tidak memenuhi kriteria untuk Anemia Aplastik berat atau sangat berat

1.2.2.8 Terapi

Terapi AA dibedakan menjadi terapi suportif, terapi immunosupresif (IST), terapi penyelamatan (*survival therapies*), dan *haemopoietic stem cell transplant* (HSCT). Terapi definitif untuk AA adalah HSCT. Pasien yang lebih muda umumnya mentoleransi HSCT lebih baik dan sedikit mengalami *graft versus host disease* (GVHD). Terapi immunosupresif merupakan modalitas terapi yang penting untuk sebagian besar kasus.¹³

1.2.2.8.1 Terapi Suportif

A. Transfusi Darah

Ambang batas transfusi sel darah merah dengan konsentrasi hemoglobin 7-8 g/dl direkomendasikan pada pasien stabil yang dirawat di rumah sakit. Perdarahan yang dihubungkan dengan trombositopenia berat merupakan penyebab kematian AA. Ketika pasien dirawat inap untuk terapi spesifik atau kejadian akut, transfusi platelet profilaksis harus diberikan pada pasien stabil dengan jumlah trombosit <10x10⁹/L. Pada pasien dengan trombositopenia kronis, transfusi platelet profilaksis tidak direkomendasikan, tetapi memerlukan penilaian risiko perdarahan klinis.^{13,22}

B. Terapi Kelasi Besi

Pasien yang mendapatkan transfusi darah secara teratur akan mengalami kelebihan zat besi. Studi kelasi dengan Exjade menunjukkan kelasi dengan Deferasirox

aman dan dapat menurunkan kadar feritin, tetapi harus hati-hati diberikan bersamaan dengan CsA karena dapat mengganggu fungsi ginjal. Deferasirox merupakan terapi lini kedua jika Desferrioxamine inadekuat atau terdapat kontraindikasi. Deferiprone tidak direkomendasikan pada pasien neutropenia. Venaseksi direkomendasikan pada pasien kelebihan zat besi yang berhasil dilakukan HSCT.^{13,22}

C. Pencegahan dan Terapi Infeksi

Infeksi yang disebabkan neutropenia berkepanjangan dan persisten merupakan penyebab kematian utama pasien. Pasien AA derajat berat harus dirawat di ruang isolasi jika dirawat di rumah sakit. Antibiotik profilaksis seperti kuinolon harus dimulai menurut *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Antifungal golongan azol seperti Itrakonazol/ Posakonazol dapat diberikan sebagai profilaksis. Antiviral profilaksis seperti Asiklovir/Valasiklovir dapat diberikan selama dan setelah pemberian ATG dan CsA. Saat ini tidak perlu pemberian profilaksis *Pneumocystis jirovecii* pada pasien yang mendapat ATG atau CsA berdasarkan pedoman saat ini.^{13,22}

D. Faktor Pertumbuhan Hemopoietik

Terapi penyelamatan terdiri dari faktor pertumbuhan hematopoietik dan steroid anabolik. Pemberian *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF Filgrastim 5 ig/kg/hari) bermanfaat meningkatkan neutrofil walaupun tidak bertahan lama. Beberapa pasien memperlihatkan pemulihan neutropenia dengan G-CSF, tetapi neutropenia berat karena AA biasanya refrakter. Pada kasus berat dan sangat berat, G-CSF yang diberikan bersama dengan ATG dan CsA tidak meningkatkan hasil jangka panjang dan komplikasi. Steroid anabolik digunakan secara luas untuk terapi sebelum penemuan IST. Androgen merangsang produksi eritropoietin dan *stem cell* SST. Oxymethalone dan Danazol hanya digunakan sebagai *salvage therapies* pada pasien yang refrakter terhadap terapi imunosupresif dan hanya dapat digunakan untuk kasus AA ringan.^{1,13,22}

1.2.2.8.2 Terapi Lini Pertama Anemia Aplastik

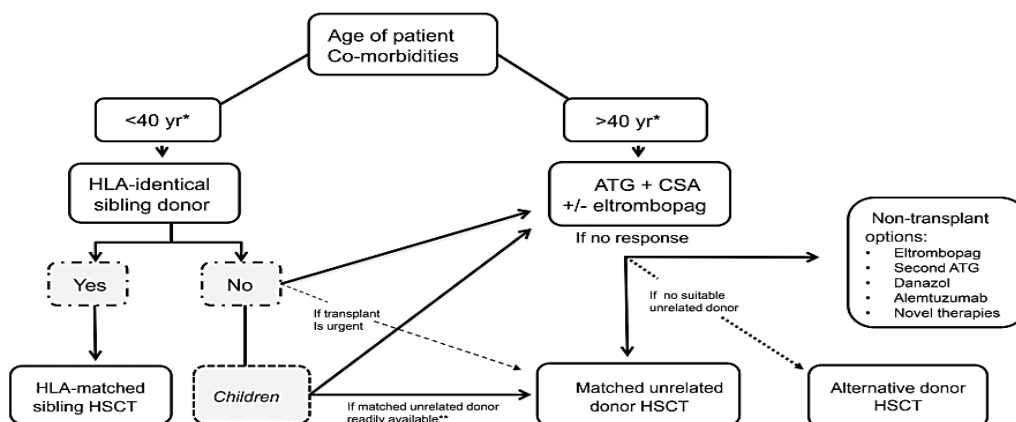
A. Anemia Aplastik Berat/Sangat Berat

Terapi standar pasien AA berat yang baru didiagnosis adalah ATG dengan eltrombopag atau HSCT alogenik dari donor saudara kandung yang cocok. Adanya peningkatan kelangsungan hidup setelah HSCT, batas usia atas untuk HSCT *matched sibling donor* (MSD) meningkat. *Matched unrelated donor* (MUD) juga menjadi pilihan dewasa muda dengan AA berat/sangat berat yang tidak memiliki MSD, yang membutuhkan transplantasi segera untuk mencapai peningkatan neutrofil dini akibat sepsis berat/mengancam nyawa, di mana MUD sudah tersedia dan dapat dicangkokkan dalam waktu singkat. ATG dengan CsA saat ini merupakan terapi lini pertama AA berat/sangat berat ketika tidak didapatkan *Human Leucocyte Antigen* (HLA) MSD dan pasien usia lanjut. Pasien 60 tahun ke atas harus hati-hati dalam pemberian ATG.^{5,13,22}

B. Anemia Aplastik Tidak Berat/Moderat

Pasien dengan kegagalan SST konstitusional lebih sering terjadi pada AA tidak berat dibanding berat atau sangat berat, sehingga sangat penting untuk menyingkirkan AA konstitusional atau MDS hiposeluler sebelum perencanaan pengobatan. Banyak

pasien tidak membutuhkan terapi. Indikasi pengobatan ketika adanya ketergantungan transfusi dan progresi menjadi berat. Kombinasi ATG dan CsA memberikan hasil lebih baik dan cepat dibandingkan CsA tunggal dari suatu penelitian uji coba acak prospektif. Danazol merupakan pilihan lain, tetapi masih kurang data mengenai efikasi dan kemanjuran. Eltrombopag tidak dapat diberikan pada kasus tidak berat.^{13,30}



Gambar 1.4. Algoritma Terapi Anemia Aplastik Berat¹³

1.2.2.8.3 Terapi Imunosupresif

Obat-obatan yang termasuk dalam terapi imunosupresif adalah *Anti Thymocyte Globulin* (ATG) atau *Anti Lymphocyte Globulin* (ALG) dan Siklosporin-A (CsA). Mekanisme kerja ATG atau ALG melalui koreksi terhadap destruksi *T-cell Immunomeditated* pada sel punca dan stimulasi langsung ataupun tidak langsung terhadap hematopoiesis. Siklosporin-A bekerja dengan menghambat aktivasi dan proliferasi prekursor limfosit sitotoksik.^{13,22,30}

A. *Anti Thymocyte Globulin* (ATG) dan Siklosporin-A (CsA)

ATG dan CsA diindikasikan sebagai terapi lini pertama untuk:¹³

- Anemia aplastik tidak berat yang bergantung pada transfusi, perdarahan, mengalami infeksi atau untuk aktivitas

ATG+ CsA dan eltrombopag diindikasikan sebagai terapi lini pertama untuk:

- Anemia aplastik berat/sangat berat tanpa adanya MSD
- Anemia aplastik berat/sangat berat dengan MSD dan >40 tahun (pasien 40-50 tahun dengan MSD dapat dipertimbangkan untuk HSCT tergantung pada *performance status* dan komorbid, di samping keahlian pusat)

Standar lini pertama terapi imunosupresif (IST) menurut pedoman *British Society for Haematology* tahun 2022:¹³

- ATG dari kuda merupakan pilihan yang lebih dipilih. Studi acak prospektif dari *National Institute of Health* (NIH) menunjukkan respons dan kelangsungan hidup lebih baik pada 3 dan 6 bulan dibandingkan dengan ATG dari kelinci untuk IST lini pertama.

- Studi EBMT fase III yang membandingkan ATG dan CsA lini pertama dengan atau tanpa eltrombopag untuk AA berat/sangat berat menunjukkan peningkatan bermakna dalam remisi komplit (CR) dengan penambahan eltrombopag. Penambahan eltrombopag meningkatkan CR pada 3 bulan dan respons keseluruhan 6 bulan dibandingkan dengan IST standar. Tidak ada peningkatan efek samping serius yang terbukti pada penambahan eltrombopag. ATG dengan CsA dan eltrombopag harus direkomendasikan sebagai IST lini pertama.
- Prednisolon digunakan dengan ATG hanya untuk tujuan menghilangkan efek samping terkait infus dan mencegah *serum sickness*.
- Tidak ada indikasi penggunaan G-CSF rutin dengan ATG dan CsA, karena tidak memberikan manfaat tambahan dalam hal respons atau kelangsungan hidup.
- Tidak ada batas usia atas untuk ATG, tetapi ada peningkatan mortalitas akibat infeksi dan perdarahan serta efek samping kardiovaskular pada pasien berusia >60 tahun yang diobati dengan ATG, khususnya disritmia (takikardia dan bradikardia), iskemia miokard, dan gagal jantung.

Cara pemberian terapi imunosupresif: ¹³

- Dosis ATG kuda (ATGAM®) adalah 40 mg/kg/hari selama 4 hari. Encerkan setiap dosis ATGAM dalam 1000 mL natrium klorida (0,9%). Awali dengan dosis uji dengan menjalankan infus pertama secara perlahan dengan kecepatan 5 mL/jam selama satu jam pertama infus.
- Pada terapi ATG dapat terjadi reaksi alergi ringan sampai berat, sehingga selalu harus diberikan bersama kortikosteroid (prednison 1 mg/kgBB selama 2 minggu pertama pemberian ATG).
- CsA dimulai dengan dosis 5-15 mg/kg/hari dibagi 2 kali sehari untuk mencapai kadar 150-200 µg/L di darah. Di Inggris dipertahankan dalam kadar antara 150 dan 200 µg/L, sedangkan kadar lebih tinggi yaitu 200 dan 400 µg/L digunakan di banyak negara, tetapi toksisitas ginjal harus dipantau dengan hati-hati. Penurunan dosis secara perlahan (25 mg setiap 2-3 bulan) dapat dimulai setelah setidaknya 12 bulan terapi.
- Eltrombopag diberikan secara oral dengan dosis 150 mg per hari dari hari ke-14 sampai 6 bulan atau sampai 3 bulan pada pasien yang telah mencapai remisi komplit pada 3 bulan.

B. Respons Terapi Imunosupresif

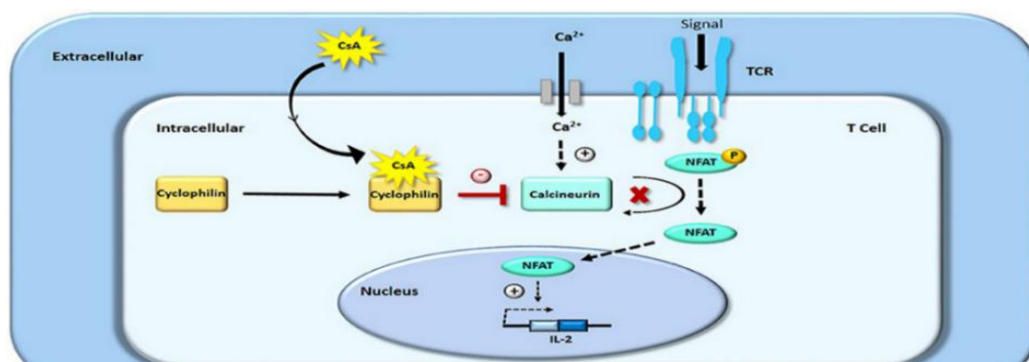
Respons terapi dimulai setelah rata-rata 3 bulan. Untuk Anemia Aplastik berat, respons terapi 6 bulan adalah 50-70% dan lebih rendah pada Anemia Aplastik sangat berat (23%).¹³ *Overall survival* lima belas tahun bergantung pada usia di mana 89% untuk usia <20 tahun, 81% untuk usia 20-39 tahun, 55% untuk usia 40-60 tahun, dan 32% untuk usia >60 tahun. Untuk Anemia Aplastik tidak berat, tingkat responsnya adalah 74% dengan ATG+CsA dibandingkan dengan 46% yang menggunakan CsA saja. Karena tingkat respons terhadap ATG kedua lebih rendah, terutama pada Anemia Aplastik refrakter, strategi alternatif, HSCT harus dipertimbangkan pada pasien dengan status performa yang baik dan indeks komorbiditas yang rendah.^{13,22}

Tabel 1.3 Respons Terapi Imunosupresif pada Anemia Aplastik ¹³

Kriteria Respons Terapi Imunosupresif pada Anemia Aplastik Berat/Sangat Berat	
Tidak Respons	Masih memenuhi kriteria penyakit berat
Respons Parsial	Transfusi independen Tidak memenuhi kriteria untuk penyakit berat
Respons Komplit	Kadar konsentrasi Hemoglobin normal berdasarkan usia dan jenis kelamin Neutrofil $>1.5 \times 10^9/L$ Trombosit $>150 \times 10^9/L$
Kriteria Respons Terapi Imunosupresif pada Anemia Aplastik Tidak Berat	
Tidak Respons	Penghitungan darah memburuk atau tidak memenuhi kriteria sebagai berikut
Respons Parsial	Transfusi independen (jika sebelumnya dependen) Atau penggandaan atau normalisasi setidaknya pada satu garis sel atau peningkatan <i>baseline</i> - Konsentrasi Hemoglobin $>30g/L$ (jika awalnya <60) - Neutrofil $>0.5 \times 10^9/L$ (jika awalnya <0.5) - Trombosit $>20 \times 10^9/L$ (jika awalnya <20)
Respons Komplit	Kriteria yang sama seperti pada kasus berat

C. Mekanisme Kerja Siklosporin-A

Siklosporin-A termasuk ke dalam golongan penghambat kalsineurin, memiliki afinitas yang tinggi terhadap siklofilin, dan khususnya terhadap *cytosolic 17 kDa cyclophilin-A*, suatu protein sitoplasma yang ada di sebagian besar sel T. Reseptor obat secara spesifik dan kompetitif akan berikatan dengan kalsineurin, suatu protein fosfatase serin treonin kalsium/kalmodulin dependen. Proses ini akan menghambat defosforilasi faktor transkripsi, *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT). ³³



Gambar 1.5. Mekanisme Kerja Siklosporin-A ³³

Siklosporin-A dosis tinggi menghambat translokasi NFAT dari sitoplasma ke nukleus dan transkripsi beberapa faktor imunologis penting seperti interleukin (IL-2, IL-3, IL-4), TNF- α dan IFN- γ , secara langsung menghambat ekspresi NFATc1 dan IL-2 pada sel T. Oleh karena itu, tidak seperti penekan imun sitotoksik lainnya, CsA tidak

membunuh sel efektor imun melainkan secara selektif menghambat aktivasi dan ekspansi proliferasi dengan mengganggu sintesis IL-2 yang berperan penting dalam aktivasi dan diferensiasi limfosit T.³³

D. Thrombopoietin (TPO) Receptor Agonist: Eltrombopag

Eltrombopag merupakan molekul kecil peptida oral mimetik TPO dan menunjukkan 40% perbaikan hematologi, termasuk respons trilinease pada AA yang refrakter dan kambuh. Tingkat respons lebih rendah sekitar 20-30% pada pasien usia lanjut. Dosis lebih tinggi (150 mg) dengan durasi yang lama (16-24 minggu) diperlukan untuk menginduksi respons. Eltrombopag telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan dilisensikan oleh *European Medicines Agency* (EMA) untuk AA berat yang refrakter terhadap IST atau pasien yang telah menjalani pengobatan sebelumnya dan tidak cocok untuk HSCT. Eltrombopag dikombinasikan dengan ATG dan CsA sebagai pengobatan lini pertama untuk penyakit berat/sangat berat dikaitkan peningkatan remisi komplrit dalam pelaporan *randomised controlled trial* dari RACE.^{13,31}

E. Terapi Imunosupresif Lainnya

Penggunaan agen imunosupresif lainnya seperti Alemtuzumab memerlukan saran dari ahli. Mikofenolat mofetil, sirolimus, kortikosteroid, dan siklofosamid tidak direkomendasikan dalam pengobatan AA.¹³

1.2.2.8.4 Haemopoietic Stem Cell Transplant (HSCT)

Transplantasi SST merupakan terapi definitif dibandingkan IST konservatif yang memiliki komplikasi jangka panjang, perkembangan MDS dan angka relaps yang tinggi. HSCT dari donor saudara yang cocok diindikasikan untuk AA berat pada pasien berusia <40 tahun. HSCT dari bukan saudara yang cocok diindikasikan untuk AA berat setelah gagal merespons satu kali IST. HSCT alogenik hanya tersedia untuk sebagian kecil pasien (hanya 30% yang mempunyai saudara dengan kecocokan HLA). HSCT memberikan 94% *survival rate* dan remisi komplrit permanen sebesar 80%. Hasil yang baik dilaporkan untuk pasien anak, tetapi tidak demikian untuk pasien yang tua. Dengan demikian, HSCT harus ditawarkan pada pasien anak dan dewasa muda yang memiliki donor cocok. Pasien usia >40 tahun lebih baik memilih IST sebagai upaya pertama. Semakin tua usia, risiko *graft versus host disease* (GVHD) semakin meningkat.^{13,30,31}

1.2.2.9 Prognosis

Perjalanan penyakit dapat berakhir dengan remisi sempurna tetapi hal ini jarang terjadi kecuali bila iatrogenik akibat kemoterapi atau radiasi. Sebagian besar kasus pasien dapat meninggal dalam 1 tahun. Pasien juga dapat bertahan hidup selama 20 tahun atau lebih, namun kebanyakan kasus mengalami remisi tidak sempurna.¹

1.3 Rumusan Masalah

- Bagaimana respons terapi dan faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhi respons terapi pasien Anemia Aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

- Menilai faktor-faktor yang dapat mempengaruhi respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan.

1.4.2 Tujuan Khusus

- Menilai respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan.
- Menilai hubungan usia terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan.
- Menilai hubungan indeks massa tubuh terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan
- Menilai hubungan interval waktu diagnosis dan dimulainya terapi terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan
- Menilai hubungan jumlah transfusi darah sebelum pemberian terapi terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan
- Menilai hubungan penggunaan kortikosteroid terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan
- Menilai hubungan komorbid diabetes mellitus terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan
- Menilai hubungan severitas penyakit terhadap respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi tambahan dan pengetahuan mengenai bagaimana respons terapi dan faktor-faktor yang mempengaruhi respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapatkan terapi Siklosporin-A.

1.5.2 Manfaat Metodologi

Penelitian yang dilakukan dapat menjadi pedoman bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang ingin melakukan evaluasi lebih lanjut terkait respons terapi dan faktor-faktor yang mempengaruhi respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapatkan terapi Siklosporin-A.

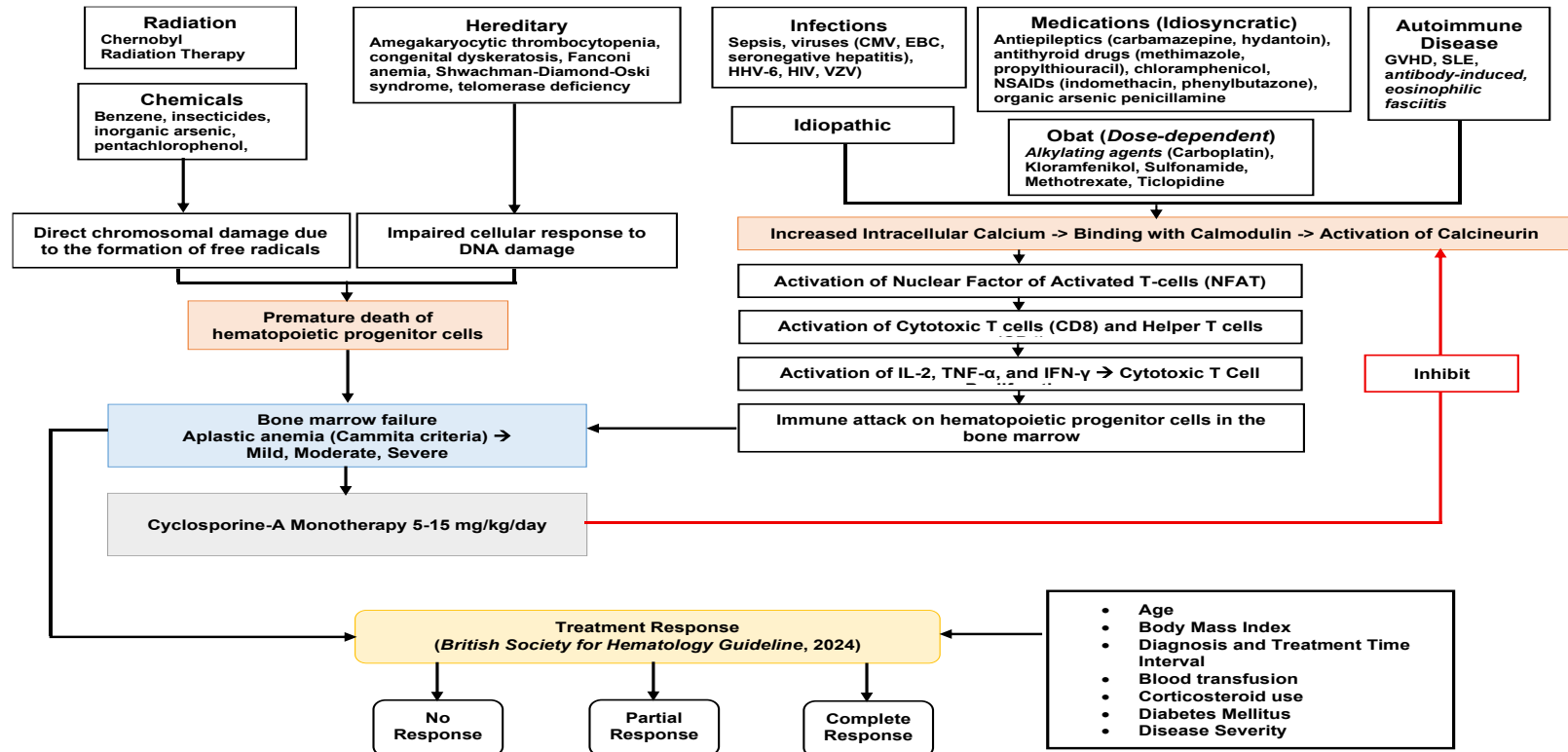
1.5.3 Manfaat Aplikatif

Identifikasi faktor-faktor yang dapat mempengaruhi respons pengobatan sejak dini memungkinkan klinisi untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi sehingga dapat mengurangi mortalitas, meminimalkan toksisitas, dan mengoptimalkan terapi Siklosporin-A dalam mengatasi penyakit anemia aplastik.

BAB II

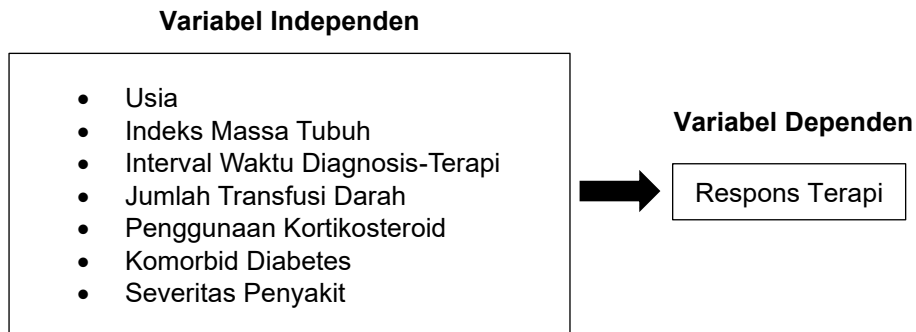
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

2.1. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.2. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.3. Variabel Penelitian

- Variabel Independen: Usia, IMT, interval waktu diagnosis ke terapi, jumlah transfusi darah, penggunaan kortikosteroid, komorbid diabetes mellitus, dan severitas penyakit pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A selama 3 bulan.
- Variabel Dependen: Respons terapi pasien anemia aplastik pasca pengobatan selama 3 bulan.

2.4. Hipotesis Penelitian

- Minimal salah satu atau lebih faktor yang mempengaruhi respons terapi pasien anemia aplastik yang mendapat terapi Siklosporin-A.