

# **DIAGNOSIS DAN INDIKASI TRANSFUSI DARAH PADA ANEMIA APLASTIK**

M Rizqa Fauzi

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum

Pusat Sanglah Denpasar

## **ABSTRAK**

Anemia aplastik merupakan penyakit yang diakibatkan oleh kegagalan dari sumsum tulang untuk memproduksi komponen sel-sel darah sehingga mengakibatkan anemia yang disertai pansitopenia. gejala-gejala yang timbul akan sesuai dengan sel-sel darah yang mengalami penurunan. Anemia aplastik merupakan penyakit yang berat dan kasusnya jarang dijumpai. *The International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study* menemukan insiden terjadinya anemia aplastik di Eropa sekitar 2 dari 1.000.000 pertahun. Insiden di Asia 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibandingkan di Eropa. Di China insiden diperkirakan 7 kasus per 1.000.000 orang dan di Thailand diperkirakan 4 kasus per 1.000.000 orang. Frekwensi tertinggi terjadi pada usia 15 dan 25 tahun, puncak tertinggi kedua pada usia 65 dan 69 tahun. Penyebab anemia aplastik sebagian besar (50-70 %) masih belum diketahui dengan pasti. Penegakkan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang baik laboratorium maupun radiologis. Salah satu penanganan anemia aplastik yaitu transfusi darah. Transfusi darah pada anemia aplastik sangat diperlukan bila kadar haemoglobinnya < 7 g/dl dan trombositnya <20.000/ $\mu$ L.

***Kata kunci :*** anemia aplastik, pansitopenia, haemoglobin, trombosit

**DIAGNOSTIC AND INDICATION OF BLOOD TRANSFUSION  
IN APLASTIC ANEMIA**

**ABSTRACT**

Aplastic anemia is a disease caused by a failure of the bone marrow to produce blood cells components resulting anemia with pancytopenia. symptoms will arise according to the blood cells decreased. Aplastic anemia is a rare and severe disease. The International Aplastic anemia and agranulocytosis Study found the incidence of aplastic anemia in Europe about 2 than 1,000,000 per year. Incidents in Asia 2 to 3 times higher than in Europe. In China, the incidence is estimated to 7 cases per 1,000,000 people and in Thailand is estimated to 4 cases per 1,000,000 people. The highest frequency at 15 and 25 years, the second highest peak at age 65 and 69 years. The cause of aplastic anemia majority (50-70%) is unknown. Enforcement of diagnosis based on history, physical examination, laboratory investigations and radiological either. One treatment in aplastic anemia is a blood transfusion. Blood transfusion in aplastic anemia is necessary when haemoglobin levels  $<7$  g / dl and platelet count  $<20.000/\mu\text{L}$ .

***Keywords :*** *aplastic anemia, pancytopenia, haemoglobin, platelet*

## PENDAHULUAN

Anemia aplastik didefinisikan sebagai kegagalan sumsum tulang untuk memproduksi komponen sel-sel darah.<sup>1</sup>

Anemia aplastik adalah anemia yang disertai oleh pansitopenia pada darah tepi yang disebabkan kelainan primer pada sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia tanpa adanya infiltrasi, supresi atau pendesakan sumsum tulang. Pansitopenia sendiri adalah suatu keadaan yang ditandai oleh adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia dengan segala manifestasinya.<sup>2</sup> Gejala-gejala yang timbul akan sesuai dengan jenis sel-sel darah yang mengalami penurunan. Jika eritrosit yang menurun maka akan menimbulkan gejala anemia dari ringan sampai berat, antara lain lemah, letih, lesu, pucat, pusing, sesak nafas, penurunan nafsu makan dan palpitasi. Bila terjadi leukositopenia maka terjadi peningkatan resiko infeksi, penampakan

klinis yang paling sering nampak adalah demam dan nyeri. Dan bila terjadi trombositopenia maka akan mudah mengalami pendarahan seperti perdarahan gusi, epistaksis, petekia, ekimosa dan lain-lain.<sup>3,4</sup>

Anemia aplastik merupakan penyakit yang berat dan kasusnya jarang dijumpai. *The International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study* menemukan insiden terjadinya anemia aplastik di Eropa sekitar 2 dari 1.000.000 pertahun. Insiden di Asia 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibandingkan di Eropa. Di China insiden diperkirakan 7 kasus per 1.000.000 orang dan di Thailand diperkirakan 4 kasus per 1.000.000 orang. Frekwensi tertinggi terjadi pada usia 15 dan 25 tahun, puncak tertinggi kedua pada usia 65 dan 69 tahun.<sup>1,5</sup>

## **Etiologi**

Penyebab anemia aplastik sendiri sebagian besar (50-70%) tidak diketahui atau bersifat idiopatik disebabkan karena proses penyakit yang berlangsung perlahan-lahan.<sup>2</sup> anemia aplastik biasanya disebabkan oleh dua faktor penyebab yaitu faktor primer dan sekunder.<sup>3</sup> Untuk faktor primer disebabkan kelainan kongenital (Fanconi, nonFanconi dan *dyskeratosis congenital*) dan idiopatik. Faktor sekunder yang berasal dari luar tubuh, bisa diakibatkan oleh paparan radiasi bahan kimia dan obat, ataupun oleh karena penyebab lain seperti infeksi virus (hepatitis, HIV, dengue), radiasi, dan akibat kehamilan.<sup>1,3</sup>

## **Patofisiologi**

Patofisiologi dari anemia aplastik bisa disebabkan oleh dua hal yaitu kerusakan pada sel induk pluripoten yaitu sel yang mampu berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel-sel darah yang terletak di

sumsum tulang dan karena kerusakan pada *microenvironment*. Gangguan pada sel induk pluripoten ini menjadi penyebab utama terjadinya anemia aplastik. Sel induk pluripoten yang mengalami gangguan gagal membentuk atau berkembang menjadi sel-sel darah yang baru. Umumnya hal ini dikarenakan kurangnya jumlah sel induk pluripoten ataupun karena fungsinya yang menurun. Penanganan yang tepat untuk individu anemia aplastik yang disebabkan oleh gangguan pada sel induk adalah terapi transplantasi sumsum tulang.<sup>1,5</sup>

Kerusakan pada *microenvironment*, ditemukan gangguan pada mikrovaskuler, faktor humoral (misalkan eritropoetin) maupun bahan penghambat pertumbuhan sel. Hal ini mengakibatkan gagalnya jaringan sumsum tulang untuk berkembang. Gangguan pada *microenvironment* berupa kerusakan lingkungan sekitar sel induk pluripoten

sehingga menyebabkan kehilangan kemampuan sel tersebut untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel darah. Selain itu pada beberapa penderita anemia aplastik ditemukan sel inhibitor atau penghambat pertumbuhan sel. Hal ini dapat dibuktikan dengan adanya limfosit T yang menghambat pertumbuhan sel-sel sumsum tulang.<sup>1,5</sup>

### **DIAGNOSIS ANEMIA APLASTIK**

Untuk menegakkan diagnosis anemia aplastik dan menyingkirkan berbagai kemungkinan penyakit penyebab pansitopenia sehingga tidak meragukan hasil diagnosisnya, kita dapat memulainya dengan melakukan anamnesis seputar keluhan dari pasien, kemudian melakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang baik pemeriksaan laboratorium ataupun radiologis.

#### 1. Anamnesis

Dari anamnesis bisa kita dapatkan keluhan pasien mengenai gejala-gejala seputar anemia seperti lemah, letih, lesu, pucat, pusing, penglihatan terganggu, nafsu makan menurun, sesak nafas serta jantung yang berdebar. Selain gejala anemia bisa kita temukan keluhan seputar infeksi seperti demam, nyeri badan ataupun adanya riwayat terjadinya perdarahan pada gusi, hidung, dan dibawah kulit. Kita juga bisa menanyakan apakah anggota keluarga lain mengeluhkan gejala seperti ini atau apakah gejala ini sudah terlihat sejak masih kecil atau tidak? Dimana nantinya akan dapat mengetahui penyebab dari anemia aplastik ini sendiri. Apakah karena bawaan (kongenital) atau karena didapat.<sup>3,4,6</sup>

#### 2. Pemeriksaan fisik

Kita akan menegaskan kembali apa yang sudah dikeluhkan oleh pasien

dengan melakukan pemeriksaan fisik dimana nantinya akan kita dapatkan tanda-tanda dari gejala anemia misalkan konjunktiva, mukosa serta ekstremitas yang pucat. Adanya perdarahan pada gusi, retina, hidung, kulit, melena dan hematemesis (muntah darah). Dan juga tanda-tanda peradangan.<sup>3,4,6</sup>

### 3. Pemeriksaan laboratorium

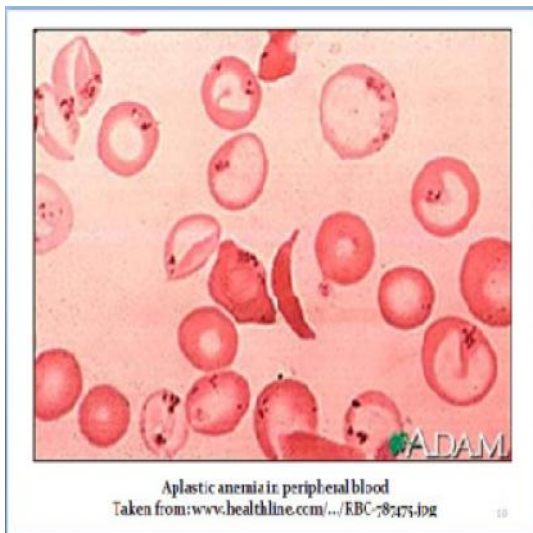
Pada pemeriksaan laboratorium, bisa kita melakukan beberapa tes. Antara lain :

#### a. Pemeriksaan darah lengkap :

Pada pemeriksaan darah lengkap kita dapat mengetahui jumlah masing-masing sel darah baik eritrosit, leukosit maupun trombosit. Apakah mengalami penurunan atau pansitopenia. Pasien dengan anemia aplastik mempunyai bermacam-macam derajat pansitopenia. Tetapi

biasanya pada stadium awal penyakit, pansitopenia tidak selalu ditemukan. Anemia dihubungkan dengan indeks retikulosit yang rendah, biasanya kurang dari 1% dan kemungkinan nol walaupun eritropoetiknya tinggi. Jumlah retikulosit absolut kurang dari  $40.000/\mu\text{L}$  ( $40 \times 10^9/\text{L}$ ). Jumlah monosit dan netrofil rendah. Jumlah netrofil absolut kurang dari  $500/\mu\text{L}$  ( $0,5 \times 10^9/\text{L}$ ) serta jumlah trombosit yang kurang dari  $30.000/\mu\text{L}$  ( $30 \times 10^9/\text{L}$ ) mengindikasikan derajat anemia yang berat dan jumlah netrofil dibawah  $200/\mu\text{L}$  ( $0,2 \times 10^9/\text{L}$ ) menunjukkan derajat penyakit yang sangat berat.<sup>5</sup> Jenis anemia aplastik adalah anemia normokrom normositer. Adanya eritrosit muda atau leukosit muda dalam darah tepi menandakan

bukan anemia aplastik. Persentase retikulosit umumnya normal atau rendah. Ini dapat dibedakan dengan anemia hemolitik dimana dijumpai sel eritrosit muda yang ukurannya lebih besar dari yang tua dan persentase retikulosit yang meningkat.<sup>3,6</sup>



**Gambar 1. Hapusan darah tepi pada anemia aplastik<sup>3</sup>**

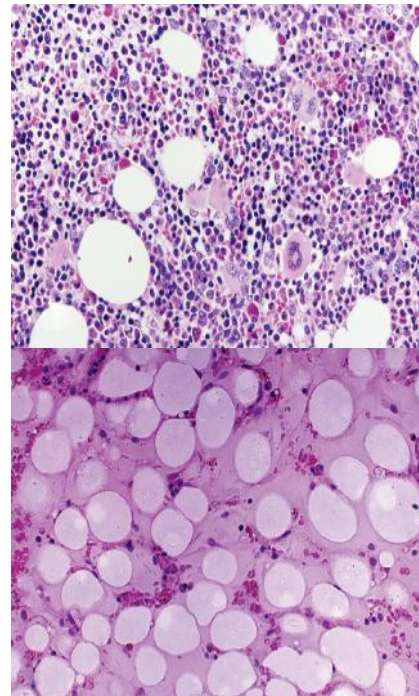
b. Pemeriksaan Sumsum tulang

Pada pemeriksaan sumsum tulang dilakukan pemeriksaan biopsi dan aspirasi. Bagian yang akan dilakukan biopsi dan aspirasi dari

sumsum tulang adalah tulang pelvis, sekitar 2 inchi disebelah tulang belakang. Pasien akan diberikan lokal anastesi untuk menghilangkan nyerinya. Kemudian akan dilakukan sayatan kecil pada kulit, sekitar 1/8 inchi untuk memudahkan masuknya jarum. Untuk aspirasi digunakan jarum yang ukuran besar untuk mengambil sedikit cairan sumsum tulang (sekitar 1 teaspoon). Untuk biopsi, akan diambil potongan kecil berbentuk bulat dengan diameter kurang lebih 1/16 inchi dan panjangnya 1/3 inchi dengan menggunakan jarum. Kedua sampel ini diambil di tempat yang sama, di belakang dari tulang pelvis dan pada prosedur yang sama.<sup>7</sup> Tujuan dari pemeriksaan ini untuk menyingkirkan faktor lain yang menyebabkan

pansitopenia seperti leukemia atau *myelodisplastic syndrome (MDS)*. Pemeriksaan sumsum tulang akan menunjukkan secara tepat jenis dan jumlah sel dari sumsum tulang yang sudah ditandai, level dari sel-sel muda pada sumsum tulang (sel darah putih yang imatur) dan kerusakan kromosom (DNA) pada sel-sel dari sumsum tulang yang biasa disebut kelainan sitogenik.<sup>4</sup> Pada anaplastik didapat, tidak ditemukan adanya kelainan kromosom.<sup>6</sup> Pada sumsum tulang yang normal, 40-60% dari ruang sumsum secara khas diisi dengan sel-sel hematopoetik (tergantung umur dari pasien). Pada pasien anemia aplastik secara khas akan terlihat hanya ada beberapa sel hematopoetik dan lebih banyak diisi oleh sel-sel stroma dan

lemak.<sup>1</sup> pada leukemia atau keganasan lainnya juga menyebabkan penurunan jumlah sel-sel hematopoetik namun dapat dibedakan dengan anemia aplastik. Pada leukemia atau keganasan lainnya terdapat sel-sel leukemia atau sel-sel kanker.<sup>8</sup>



**Gambar 2 Gambaran sumsum tulang normal (kiri) dan sumsum tulang pada pasien anemia aplastik (kanan)<sup>5</sup>**



c. Pemeriksaan *Flow cytometry* dan *FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)*

Kedua pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan spesifik. Pada pemeriksaan *Flow cytometry*, sel darah akan diambil dari sumsum tulang, tujuannya untuk mengetahui jumlah dan jenis sel-sel yang terdapat di sumsum tulang. Pada pemeriksaan *FISH*, secara langsung akan disinari oleh cahaya pada bagian yang spesifik dari kromosom atau gen. tujuannya untuk mengetahui apakah terdapat kelainan genetic atau tidak.<sup>4</sup>

d. Tes fungsi hati dan virus

Tes fungsi hati harus dilakukan untuk mendeteksi hepatitis, tetapi pada pemeriksaan serologi anemia aplastik post hepatitis kebanyakan sering negative untuk semua jenis

virus hepatitis yang telah diketahui. Onset dari anemia aplastik terjadi 2-3 bulan setelah episode akut hepatitis dan kebanyakan sering pada anak laki-laki. Darah harus di tes antibodi hepatitis A, antibodi hepatitis C, antigen permukaan hepatitis B, dan virus Epstein-Barr (EBV). Sitomegalovirus dan tes serologi virus lainnya harus dinilai jika mempertimbangkan dilakukannya *BMT (Bone Marrow Transplantation)*. Parvovirus menyebabkan aplasia sel darah merah namun bukan merupakan anemia aplastik.<sup>8</sup>

e. Level vitamin B-12 dan Folat

Level vitamin B-12 dan Folat harus diukur untuk menyingkirkan anemia megaloblastik yang mana ketika dalam kondisi berat dapat menyebabkan pansitopenia.<sup>8</sup>

#### 4. Pemeriksaan Radiologis

- a. Pemeriksaan X-ray rutin dari tulang radius untuk menganalisa kromosom darah tepi untuk menyingkirkan diagnosis dari anemia fanconi.<sup>8</sup>
- b. USG abdominal untuk mencari pembesaran dari limpa dan/ atau pembesaran kelenjar limfa yang meningkatkan kemungkinan adanya penyakit keganasan hematologi sebagai penyebab dari pansitopenia. Pada pasien yang muda, letak dari ginjal yang salah atau abnormal merupakan penampakan dari anemia Fanconi.<sup>8</sup>
- c. *Nuclear Magnetic Resonance imaging* merupakan cara pemeriksaan yang terbaik untuk mengetahui luas perlemakan karena dapat membuat pemisahan tegas antara daerah sumsum

tulang berlemak dan sumsum tulang berselular.<sup>6</sup>

- d. *Radionucleide Bone Marrow Imaging (Bone marrow Scanning)*. Luasnya kelainan sumsum tulang dapat ditentukan oleh *scanning* tubuh setelah disuntikkan dengan koloid radioaktif technetium sulfur yang akan terikat pada makrofag sumsum tulang atau *iodine chloride* yang akan terikat pada transferin. Dengan bantuan *scan* sumsum tulang dapat ditentukan daerah hemopoesis aktif untuk memperoleh sel-sel guna pemeriksaan sitogenik atau kultur sel-sel induk.<sup>6</sup>

Setelah melakukan semua pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis pembandingnya, maka hasil penemuan

bisa kita masukkan dalam kriteria diagnosis untuk anemia aplastik. Kriteria diagnosis anemia aplastik menurut *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group (IAASG)* adalah :<sup>2,4</sup>

1. Satu dari tiga sebagai berikut:
  - a. Hemoglobin kurang dari 10 g/dL atau hematokrit kurang dari 30% (hemoglobin normalnya 13,8 – 17,2 g/dL pada laki-laki dan 12-15,6 g/dL pada perempuan dan hematokrit pada laki-laki 41-50%, pada perempuan 35-46%. Berbeda tiap klinik atau rumah sakit).
  - b. Trombosit kurang dari  $50 \times 10^9/L$  (normalnya  $150-450 \times 10^9/L$ )
  - c. Leukosit kurang dari  $3,5 \times 10^9/L$  (normalnya  $4,5-10 \times 10^9/L$ )
2. Dengan retikulosit  $< 30 \times 10^9/L$  ( $< 1\%$ )
3. Dengan gambaran sumsum tulang (harus ada specimen yang adekuat):

- a. Penurunan selularitas dengan hilangnya atau menurunnya semua sel hemopoetik atau selularitas normal oleh hiperplasia eritroid fokal dengan deplesi seri granulosit dan megakariosit.
  - b. Tidak adanya fibrosis yang bermakna atau infiltrasi neoplastik
4. Pansitopenia karena obat sitostatika atau radiasi terapeutik harus dieklusi.

Setelah diagnosis ditegakkan, maka kita akan menentukan tingkat keparahan dari anemia aplastik. Untuk klasifikasi derajat keparahan dari anemia aplastik dapat dibagi menjadi 3 tingkatan sebagai berikut :<sup>6</sup>

1. Anemia aplastik tidak berat dimana sumsum tulang tidak hiposeluler namun sitopenia atau pansitopenia tidak memenuhi kriteria berat.
2. Anemia aplastik berat dimana selulitas sumsum tulang  $< 25\%$ ,

sitopenia sedikitnya dua dari tiga seri sel darah yaitu hitung neutrofilnya  $<500/\mu\text{L}$ , hitung trombosit  $<20.000/\mu\text{L}$ , hitung retikulosit absolute  $<60.000/\mu\text{L}$

3. Anemia aplastik sangat berat, sama seperti dengan kriteria anemia aplastik berat kecuali neutrofilnya  $<200/\mu\text{L}$

### **TRANFUSI DARAH PADA ANEMIA APLASTIK**

Tranfusi darah adalah proses pemindahan darah atau komponen darah dari seseorang (donor) ke orang lain (resipien). Dimana transfusi darah ini bisa berupa darah lengkap atau hanya komponen-komponen darah yang dibutuhkan saja misalkan preparat sel darah merah atau trombosit. Pada transfusi sel darah merah hampir selalu diindikasikan pada kadar Hemoglobin (Hb)  $<7\text{ g/dl}$ , terutama pada anemia akut. Transfusi dapat ditunda jika pasien

asimptomatik dan/atau penyakitnya memiliki terapi spesifik lain, maka batas kadar Hb yang lebih rendah dapat diterima. Pada kasus anemia aplastik berat dan sangat berat dengan jumlah platelet  $<10.000/\mu\text{L}$  (atau  $<20.000/\mu\text{L}$  dengan gejala demam) dianjurkan untuk memberikan tranfusi darah, tujuannya untuk menjaga jumlah darah agar tetap dalam kadar normal.<sup>6,8</sup> Ada 2 jenis transfusi darah yang sering diberikan pada anemia aplastik yaitu berupa transfusi sel darah merah dan trombosit. Transfusi leukosit tidak dianjurkan karena siklus hidupnya lebih singkat dan juga efek samping yang ditimbulkannya lebih besar dibandingkan manfaatnya.<sup>4</sup> Sebelum melakukan tranfusi darah baik transfusi sel darah merah maupun trombosit, darah pasien akan di tes untuk melihat kecocokan dengan darah pendonor biasanya berlangsung selama 1 jam. Kemudian darah donor akan di

saring dan di iridiasi untuk memindahkan dan menonaktifkan beberapa sel, fungsinya untuk menurunkan resiko terjadinya respon imun yang buruk terhadap darah. Setelah itu diberikan Tylenol dan Benadryl sebelum transfusi untuk mencegah demam, dan reaksi alergi. Dan darah pun siap untuk ditransfusi. Sedangkan untuk transfusi trombosit diberikan bila trombosit <20.000/ $\mu$ L dimana meningkatkan resiko terjadinya pendarahan. Pada mulanya diberikan trombosit donor acak. Transfusi trombosit konsentrat berulang dapat menyebabkan pembentukan zat anti terhadap trombosit donor. Bila terjadi sensitisasi, donor diganti dengan HLA-nya (orang tua atau saudara kandung atau pemberian gammaglobulin dosis terapi. Timbulnya sensitisasi dapat diperlambat dengan menggunakan donor tunggal.<sup>4,6</sup>

## **RINGKASAN**

Anemia aplastik adalah Anemia yang disertai oleh pansitopenia pada darah tepi yang disebabkan kelainan primer pada sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia tanpa adanya infiltrasi, supresi atau pendesakan sumsum tulang. Pansitopenia sendiri adalah suatu keadaan yang ditandai oleh adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia dengan segala manifestasinya. Penyebab anemia aplastik disebabkan oleh faktor primer dan sekunder, faktor primer disebabkan kelainan kongenital (Fanconi, nonFanconi dan *dyskeratosis congenital*) dan idiopatik. Faktor sekunder yang berasal dari luar tubuh, bisa diakibatkan oleh paparan radiasi bahan kimia dan obat, ataupun oleh karena penyebab lain seperti infeksi virus (hepatitis, HIV, dengue), radiasi, dan akibat kehamilan. Penegakkan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang baik laboratorium

maupun radiologis. Salah satu penanganan anemia aplastik yaitu transfusi darah dimana untuk menjaga agar sel-sel darah tetap berada di level yang aman. Pada anemia aplastik, darah yang biasa didonorkan adalah sel darah merah dan trombosit. Sel darah putih tidak didonorkan karena efek sampingnya lebih besar dari manfaatnya. Indikasi diberikan transfusi darah pada pasien anemia aplastik bila kadar hemoglobinnya kurang dari 7 g/dl dan trombosit kurang dari 20.000/ $\mu$ L. Pemberian trombosit tidak berfungsi bila diberikan jangka lama karena akan menimbulkan respon imun yang buruk.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Alkhouri, Nabil and Solveig G Ericson. Aplastic Anemia : Review of Etiology and Treatment. *Hospital Physician* ; 1999. P;46-52.
2. Bakta, I Made Prof,dr. Hematologi Klinis Ringkas. Jakarta : EGC ; 2006 : 97-107.
3. Sembiring, Samuel PK. Anemia Aplastik. Available at : <http://www.morphostlab.com> (Downloaded on: 11<sup>th</sup> of January 2011)
4. Paquette, Ronald L. Your Guide to Understanding Aplastic Anemia. Available at : <http://www.aamds.org/aplastic/files/dms/AplasticAnemiaGuide.pdf> (Downloaded on: 11<sup>th</sup> of January 2011)
5. Segel, Goerge B and Marshall A. Lichtman. Aplastic Anemia : Acquired and Inherited. P. 463-483. Available at : [http://www.mhprofessional.com/downloads/products/0071621512/kaus\\_034-%280463-0484%29.fm.pdf](http://www.mhprofessional.com/downloads/products/0071621512/kaus_034-%280463-0484%29.fm.pdf) (Downloaded on : 11<sup>th</sup> of January 2011)
6. Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam : Edisi IV. Jilid II. Jakarta : Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI ; 2006 : 627 – 633
7. Anonim. Aplastic Anemia. American Cancer Society. Available at : [www.cancer.org](http://www.cancer.org). (Downloaded on: 11<sup>th</sup> of January 2011)

8. Marsh Judith CW, Sarah E. Ball, Jamie Cavenagh, Phil Darbyshire, Inderjeet Dokal, Edward C. Gordon-smith, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia. England : *British Journal of Haematology* ; 2009. 147 : 43-70