



Profil Penderita Anemia Aplastik di Rsup Dr. M. Djamil Padang Tahun 2018-2019

Amanda Rizki¹, Zelly Dia Rofinda², Gusti Revilla³

¹ Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

² Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP dr. M. Djamil Padang

³ Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

ABSTRACT

Latar Belakang. Anemia aplastik adalah kegagalan proses pembentukan dan perkembangan sel-sel darah yang menyebabkan penurunan atau tidak adanya sel-sel prekursor hematopoietik dalam sumsum tulang. Meskipun prevalensi penyakit ini jarang terjadi, tetapi anemia aplastik berpotensi menyebabkan kematian dengan faktor risiko yang mudah ditemukan pada kehidupan sehari-hari dan jarang disadari.

Objektif. Untuk mengetahui profil penderita anemia aplastik di RSUP dr M Djamil Padang tahun 2018-2019

Metode. Jenis penelitian ini adalah deskriptif retrospektif. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis anemia aplastik oleh klinisi di Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil Padang dari tanggal 1 Januari 2018 – 31 Desember 2019.

Hasil. Hasil penelitian didapatkan pasien anemia aplastik sebagian besar ada pada usia 56 – 65 tahun sebanyak 21,57% dan kejadiannya lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki. Faktor risiko tertinggi yaitu paparan senyawa kimia dan insektisida sebanyak 18,62%, namun sebanyak 54,9% data tidak tercantum faktor risiko. 31,37% bekerja sebagai pelajar/mahasiswa. 67,65% menderita anemia aplastik tidak berat, 60,78% melakukan terapi immunosupresif, dan 65,69% mendapatkan luaran kesembuhan remisi sebagian.

Kesimpulan. Karakteristik penderita anemia aplastik berdasarkan usia paling banyak usia 56 – 65 tahun dan berdasarkan jenis kelamin kejadiannya lebih tinggi pada perempuan. Faktor risiko yang paling banyak terjadi yaitu paparan senyawa kimia dan insektisida.. Tingkat keparahan yang paling banyak terjadi yaitu anemia aplastik tidak berat. Jenis terapi yang paling banyak dilakukan yaitu terapi immunosupresif. Luaran kesembuhan yang paling banyak terjadi yaitu remisi sebagian.

Kata kunci. anemia aplastik, profil pasien, faktor risiko

Background. Aplastic anemia is a failure of the process of formation and development of blood cells that causes a decrease or absence of hematopoietic precursor cells in the bone marrow. Although the prevalence of this disease is rare, aplastic anemia has the potential to cause death with risk factors that are easily found in everyday life and are rarely realized.

Objective. To determine the profile of patients with aplastic anemia at General Hospital Dr M Djamil Padang.

Methods. This is a descriptive retrospective study. The population of this study are all patients diagnosed with aplastic anemia by clinicians in the Medical Record Installation of Dr. M. Djamil Hospital, Padang, between 1 January 2018 - 31 December 2019..

Results The results showed that 21.57% patients with aplastic anemia were at the age of 56-65 years and the incidence was higher in women than men. The highest risk factor was exposure to chemical and insecticides (18.62%), but 54.9% of the data did not include risk factors. 31.37% work as students. 67.65% suffered from mild aplastic anemia, 60.78% were on immunosuppressive therapy, and 65.69% had partial remission outcomes.

Conclusion. The majority of patients with aplastic anemia based on age are 56-65 years and based on gender, the incidence is higher in women. The most common risk factors were exposure to chemical and insecticides. . The most common level of severity is non-severe aplastic anemia. The most common type of therapy is immunosuppressive therapy. The most common outcome is partial remission.

Keyword: aplastic anemia, patient's profile, risk factor.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Profil penderita anemia aplastik di RSUP dr M Djamil Padang tahun 2018-2019

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Anemia aplastik berpotensi menyebabkan kematian dengan faktor risiko yang mudah ditemukan pada kehidupan sehari-hari dan jarang disadari.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: 082285528696

E-mail: mandarzk@yahoo.com

ARTICLE INFORMATION

Received: November 11th, 2020

Revised: July 29th, 2021

Available online: July 30th, 2021

Pendahuluan

Anemia aplastik adalah kegagalan proses pembentukan dan perkembangan sel-sel darah yang ditandai oleh tidak aktifnya sumsum tulang dan jaringannya digantikan oleh jaringan lemak, menyebabkan penurunan atau tidak adanya faktor pembentukan sel-sel darah dalam sumsum tulang sehingga dapat menyebabkan anemia, leukopenia, dan trombositopenia. Keadaan kekurangan sel-sel darah ini disebut pansitopenia.^{1,2}

Insiden anemia aplastik di Asia lebih sering terjadi daripada negara-negara Barat, berkisar antara 4 sampai 6 kasus per 1.000.000 penduduk per tahun.³ Berdasarkan data Kemenkes RI, angka kejadian anemia aplastik di Indonesia pada tahun 2011 diperkirakan sebesar 2 sampai 5 kasus per 1.000.000 penduduk. Meskipun prevalensi penyakit ini jarang terjadi, tetapi anemia aplastik berpotensi menyebabkan kematian.^{4,5}

Anemia aplastik diduga berhubungan dengan paparan langsung terhadap bahan-bahan toksik seperti senyawa benzena, paparan insektisida, radiasi, obat-obatan, dan kemoterapi. Faktor risiko lainnya yaitu infeksi virus, kehamilan, kongenital, dan idiopatik.^{1,2,6}

Data mengenai profil anemia aplastik masih sangat sedikit khususnya di kota Padang, sehingga penulis tertarik untuk meneliti tentang profil penderita anemia aplastik. Penulis memilih rumah sakit Dr. M. Djamil Padang karena rumah sakit Dr. M. Djamil adalah rumah sakit pendidikan utama yang merupakan rumah sakit rujukan tersier, dimana pasien yang datang memiliki keluhan yang lebih banyak dan faktor risiko yang lebih kompleks. Berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik untuk melakukan penelitian di rumah sakit Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif yang dilakukan pada pasien dirawat inap dan rawat jalan di di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang didiagnosis anemia aplastik

sejak 1 Januari 2018 - 31 Desember 2019. Analisis data dilakukan dengan analisis univariat yang menggambarkan distribusi dan persentase setiap variabel. Penelitian ini sudah lolos kaji etik dengan nomor surat 260/KEPK/2020.

Hasil

Terdapat 102 pasien yang didiagnosis anemia aplastik sejak 1 Januari 2018 - 31 Desember 2019. Seluruh pasien memenuhi kriteria inklusi penelitian.

1. Usia dan Jenis Kelamin Penderita Anemia Aplastik

Tabel 1 Distribusi Penderita Anemia Aplastik Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Karakteristik Pasien	f	%
Usia		
0 – 5 tahun	5	4,90
6 – 11 tahun	11	10,78
12 – 16 tahun	13	12,75
17 – 25 tahun	10	9,80
26 – 35 tahun	10	9,80
36 – 45 tahun	8	7,84
46 – 55 tahun	8	7,84
56 – 65 tahun	22	21,57
> 65 tahun	15	14,71
Jenis Kelamin		
Perempuan	53	51,96
Laki-Laki	49	48,04

Hasil pada tabel menunjukkan angka kejadian anemia aplastik berdasarkan kelompok usia paling banyak terjadi pada usia 56 – 65 tahun (21,57%). Karakteristik penderita anemia aplastik berdasarkan jenis kelamin paling banyak terdapat pada perempuan (51,96%).

2. Faktor Risiko Penderita Anemia Aplastik

Hasil pada tabel menunjukkan paparan senyawa kimia dan insektisida merupakan faktor risiko anemia aplastik terbanyak (18,62%) pada data faktor risiko yang tercatat dalam penelitian ini. Sebanyak 56 pasien (54,90%) pada penelitian ini tidak tercantum data mengenai faktor risiko penyakit anemia aplastik dan dimasukkan ke kategori lain-lain.

Tabel 2 Distribusi Penderita Anemia Aplastik Berdasarkan Faktor Risiko

Faktor Risiko	f	%
Kehamilan	1	0,98
Kongenital/Anemia Fanconi	3	2,94
Paparan Senyawa Kimia dan Insektisida	19	18,62
Obat-obatan	3	2,94
Radiasi	0	0
Kemoterapi	7	6,86
Infeksi	7	6,86
Penyakit Autoimun	2	1,96
Idiopatik	4	3,92
Lain-lain	56	54,90

3. Pekerjaan Penderita Anemia Aplastik

Tabel 3 Distribusi Penderita Anemia Aplastik Berdasarkan Pekerjaan

Pekerjaan	f	%
PNS/POLRI/TNI/Pensiunan	5	4,90
Wiraswasta/Pengusaha/Pedagang	8	7,84
Nelayan	1	0,98
Pelajar/Mahasiswa	32	31,37
Pegawai Swasta	9	8,82
Buruh Pabrik	7	6,86
Petugas SPBU	0	0
Petani	9	8,82
Praktisi Radiologi	0	0
Ibu Rumah Tangga	26	25,49
Tidak Bekerja	5	4,90

Hasil pada tabel menunjukkan karakteristik pasien anemia aplastik berdasarkan pekerjaan paling banyak didapatkan pada pelajar/mahasiswa (31,37%).

4. Tingkat Keparahan Penderita Anemia Aplastik

Hasil pada tabel menunjukkan karakteristik pasien anemia aplastik berdasarkan Tingkat Keparahan paling banyak didapatkan Anemia Aplastik Tidak Berat (67,65%).

Tabel 4 Distribusi Penderita Anemia Aplastik Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan	f	%
Anemia Aplastik Tidak Berat	69	67,65
Anemia Aplastik Berat	26	25,49
Anemia Aplastik Sangat Berat	7	6,86

5. Jenis Terapi Penderita Anemia Aplastik

Tabel 5 Distribusi Penderita Anemia Aplastik Berdasarkan Jenis Terapi

Jenis Terapi	f	%
Terapi Suportif	40	39,22
Terapi Imunosupresif	62	60,78
Terapi Transplantasi	0	0
Sumsum Tulang		

Hasil pada tabel menunjukkan jenis terapi penderita anemia aplastik yang terbanyak adalah terapi Imunosupresif (60,78%).

6. Luaran Penderita Anemia Aplastik

Tabel 6 Distribusi Penderita Anemia Aplastik Berdasarkan Luaran

Luaran	f	%
Remisi Komplit	3	2,94
Remisi Sebagian	67	65,69
Refrakter	2	1,96
Meninggal	22	21,57
Pulang Tanpa Persetujuan Dokter	8	7,84

Hasil pada tabel menunjukkan luaran penderita anemia aplastik yang terbanyak adalah remisi sebagian (65,69%).

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa penderita anemia aplastik paling banyak terjadi pada usia 56 – 65 tahun. Hasil ini dapat dikaitkan dengan penelitian oleh Burkhardt et al. yang menunjukkan adanya hubungan usia dengan regresi hematopoiesis. Penurunan sinusoid dan peningkatan sel lemak sering terjadi pada geriatri, menyebabkan regresi hematopoiesis.⁷

Studi yang dilakukan oleh Wang et al.

menjelaskan bahwa insiden tinggi dari pasien yang lebih tua dengan anemia aplastik mungkin terkait dengan panjang telomer dan jumlah sel induk hematopoietik.⁸ Namun, hasil penelitian ini kurang bukti yang meyakinkan dan bahkan saling bertentangan. Misalnya, banyak penelitian menunjukkan bahwa panjang telomer yang pendek dapat mendukung perkembangan anemia aplastik^{9,10,11,12} tetapi pasien yang lebih tua dengan anemia aplastik tidak memiliki panjang telomer yang lebih pendek dibandingkan dengan lansia yang sehat.¹³

Jenis kelamin penderita anemia aplastik didapatkan paling banyak terdapat pada perempuan. Jenis kelamin dapat dihubungkan dengan faktor hormonal. Pada perempuan terdapat lebih banyak hormon estrogen yang dapat meningkatkan volume plasma lebih dari produksi sel darah merah. Pengaruh hormon dapat berkontribusi pada memburuknya *Blood Count* terutama pada pasien hamil, adanya zat penghambat dalam darah atau tidak ada perangsang untuk terjadinya hematopoiesis.^{14,15}

Lebih dari separuh sampel (54,90%) pada penelitian ini tidak tercantum data mengenai faktor risiko penyakit anemia aplastik. Hal ini disebabkan akibat tidak lengkapnya anamnesis yang dilakukan oleh klinisi atau sebagian besar penyebab penyakit ini memang tidak diketahui karena proses penyakit yang berlangsung perlahan-lahan.

Faktor risiko yang paling banyak ditemukan pada data faktor risiko yang tercatat dalam penelitian ini adalah paparan senyawa kimia dan insektisida. Paparan senyawa kimia yang terjadi adalah paparan terhadap benzena dan insektisida seperti organofosfat yaitu insektisida rumah tangga untuk membasmi hama perkotaan seperti kecoa, nyamuk, dan lalat, dan organoklorin yaitu bahan kimia yang digunakan petani untuk membasmi hama. Hasil ini dapat dikaitkan dengan sebuah studi yang menemukan bahwa metabolit utama insektisida menghambat pembentukan koloni sel induk sumsum tulang manusia.¹⁶ Toksisitas benzena dikaitkan dengan metabolit yang diaktifkan di sumsum tulang, misalnya quinon yang merupakan radikal bebas dan sangat reaktif. Efek ini tergantung pada dosis dan perbedaan kerentanan individu yang mungkin disebabkan oleh kapasitas detoksifikasi hati.^{17,18} Benzena terkenal sebagai penyebab

kegagalan sumsum tulang. Benzena mudah larut dalam sel lemak manusia dan dapat diserap melalui kulit untuk menyebabkan kematian. Hasil ini dapat dikaitkan dengan penelitian yang menunjukkan intoksikasi kronis dapat menyebabkan anemia aplastik atau pada kasus yang jarang menyebabkan leukemia.¹⁹

Pada penelitian ini ditemukan 7 kasus infeksi virus yang berkaitan dengan faktor risiko anemia aplastik, sebanyak 6 pasien menderita hepatitis B dan 1 pasien menderita hepatitis A. Efek hepatitis seronegatif mungkin dimediasi melalui efek sel T autoimun karena adanya bukti aktivasi sel T dan perluasan sitokin.²⁰ Pasien-pasien hepatitis yang berkaitan dengan anemia aplastik juga memiliki respons yang sama terhadap imunoterapi seperti halnya mereka dengan anemia aplastik idiopatik.^{21,22}

Pada penelitian ini juga menemukan sebanyak tujuh pasien menderita anemia aplastik setelah mendapatkan kemoterapi untuk penyakit lain. 3 pasien menderita leukemia mieloblastik akut, 3 pasien menderita leukemia limfoblastik akut, dan 1 pasien menderita osteosarkoma. Depresi sumsum tulang adalah efek samping dari hampir semua obat kemoterapi, efek bergantung pada dosisnya. Sel-sel prekursor sistem hemopoietik, yang terletak di sumsum tulang, berputar (menjalani pembelahan sel) lebih cepat daripada sistem organ lain dan dengan demikian sangat rentan terhadap kerusakan dari obat-obatan sitotoksik, karena sebagian besar agen kemoterapi bertindak pada pembelahan sel.²³

Karakteristik pasien anemia aplastik berdasarkan pekerjaan paling banyak didapatkan pada pelajar/mahasiswa. Hasil ini dapat terjadi karena pada usia sekolah semua anak bekerja sebagai pelajar/mahasiswa sehingga data yang didapat homogen, sementara pada usia dewasa sampai usia manula pekerjaan yang dilakukan lebih beragam. Hasil ini juga dapat dikaitkan dengan pajanan insektisida dalam rumah tangga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Prihartono et al. yang menemukan bahwa 49% kasus anemia aplastik berkaitan dengan insektisida dalam rumah tangga.²⁴

Yang paling rentan dari semua kelompok adalah anak-anak dan bayi, yang berisiko tinggi terpapar organofosfat. Anak-anak mungkin tidak memahami risiko paparan insektisida dan dapat terpapar secara tidak sengaja di rumah. Banyak

kasus yang berkaitan dengan aktivitas dan perilaku mereka, termasuk akses mudah ke insektisida yang disimpan di rumah, kontak dengan wadah insektisida atau barang yang terkontaminasi, dan pola makan mereka. Mereka dapat terpapar dengan berbagai cara, termasuk inhalasi, penyerapan melalui kontak kulit, menelan selama mengonsumsi makanan, atau tertelan insektisida itu sendiri, seringkali dari tangan ke mulut setelah pemaparan.²⁵ Anak-anak mungkin tidak dapat menahan dampak paparan toksik terhadap organofosfat semudah orang dewasa.²⁶

Penggunaan insektisida organofosfat domestik sering terjadi dan tersebar luas serta menimbulkan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Banyak penggunaan organofosfat dalam rumah tangga oleh ibu rumah tangga atau anggota rumah tangga lainnya yang tidak diawasi. Selain itu, sering terjadi penyimpanan zat yang tidak tepat, tidak menggunakan pakaian pelindung diri, dan pengetahuan yang buruk tentang toksisitas organofosfat. Penduduk yang menggunakan insektisida di rumah mereka mungkin tidak membaca label instruksi dengan benar, atau mereka mungkin tidak menyadari keseriusan peringatan toksisitas organofosfat.²⁶

Pekerjaan terbanyak selanjutnya adalah petani. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Jaga, *et al* yang menemukan bahwa mayoritas korban keracunan insektisida berasal dari latar belakang pedesaan dan mata pencaharian mereka bergantung pada pertanian sehingga mereka memiliki akses yang mudah ke insektisida.²⁶ Dalam sebuah studi sitogenetik, tikus yang disuntik dengan insektisida organoklorin dan lindane menunjukkan penurunan tingkat mitosis dalam sediaan sumsum tulang hingga 6 minggu setelah injeksi.²⁷ Traczyk dan Rudowski mencatat DDT, DDE, lindane, dan methoxychlor memiliki efek penghambatan pada migrasi leukosit dalam kultur limfosit manusia. Reaksi ini paling positif pada sel dari pasien dengan sitopenia yang sudah ada sebelumnya.²⁸

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Guiguet *et al.* adalah tidak ada risiko berlebih yang ditemukan pada kelompok pekerja pertanian, perkebunan, pemusnahan hama, peternakan, dan nelayan. Secara keseluruhan, dalam

penelitian tersebut tidak ada hubungan yang ditemukan antara pekerjaan dengan anemia aplastik. Hal tersebut terjadi karena pada penelitian tersebut kebanyakan responden melaporkan pekerjaan jangka pendek. Selain itu, eksposur yang terjadi akibat pekerjaan tidak resmi mungkin tidak dilaporkan kepada pewawancara. Jika pekerjaan sampingan menghasilkan eksposur yang intens, diperlukan wawancara yang lebih rinci untuk mendeteksinya.²⁹

Tingkat keparahan penderita anemia aplastik yang terbanyak pada penelitian ini adalah anemia aplastik tidak berat. Hasil penelitian ini mungkin berkaitan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vaht *et al.* yang menemukan bahwa terdapat distribusi terkait usia yang signifikan antara pasien dengan tingkat keparahan, yaitu pada anemia aplastik tidak berat lebih sering terjadi pada pasien dengan usia yang lebih tua.³⁰

Jenis terapi penderita anemia aplastik didapatkan paling banyak didapatkan pada terapi immunosupresif. Terapi immunosupresif dan terapi transplantasi sumsum tulang telah menjadi pengobatan lini pertama untuk anemia aplastik, namun transplantasi sumsum tulang dibatasi oleh usia, persyaratan untuk donor saudara kandung yang cocok dan komplikasi pasca transplantasi.⁸ Terapi transplantasi sumsum tulang juga belum dapat dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang, sehingga terapi immunosupresif adalah pilihan terapi terbaik untuk dilakukan saat ini pada pasien anemia aplastik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Luaran kesembuhan penderita anemia aplastik yang terbanyak pada penelitian ini adalah remisi sebagian. Hasil ini mungkin berkaitan dengan jenis terapi terbanyak yaitu terapi immunosupresif. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, meskipun terapi immunosupresif adalah salah satu terapi yang paling efektif untuk anemia aplastik, 30-40% pasien tidak responsif terhadap terapi ini. Usia tua dan kelainan sitogenetik dikaitkan sebagai faktor yang menyebabkan ketidakresponsifan terhadap terapi immunosupresif.⁸

Kelebihan dari penelitian ini adalah penelitian ini merupakan penelitian pertama

untuk menilai profil penderita anemia aplastik di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Kekurangan dari penelitian ini adalah banyak faktor risiko yang tidak tercatat dalam rekam medis sehingga kurang dapat menggambarkan penyebab dari penyakit ini. Masih banyak ruang untuk mengembangkan penelitian ini lebih lanjut.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa penderita anemia aplastik banyak ditemukan pada usia 56 – 65 tahun, jenis kelamin perempuan, faktor risiko tertinggi adalah paparan senyawa kimia dan insektisida namun sebanyak 56 data tidak tercantum faktor risiko, bekerja sebagai pelajar/mahasiswa, memiliki anemia aplastik tidak berat dan melakukan terapi immunosupresif, dan luaran kesembuhan remisi sebagian.

Daftar Pustaka

1. Widjanarko A, Sudoyo AW, Salonder H. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. VI. (Setiati S, ed.). Jakarta: InternaPublisihing; 2014.
2. Supandiman I. Hematologi Klinik. 2nd ed. Bandung: P. T. Alumni; 1997.
3. Kwon JH, Kim I, Lee YG, et al. Clinical course of non-severe aplastic anemia in adults. *Int J Hematol*. 2010;91(5):770-775.
4. Kee JL. Pedomam Pemeriksaan Laboratorium Dan Diagnostik. 6th ed. (Kapoh RP, ed.). Jakarta: EGC; 2007.
5. Dearasi Deby NF N. Indeks Produksi Retikulosit Sebagai Diagnosis Dini Anemia Aplastik. *Majority*. 2015;4(7):55-60.
6. Longo DL. *Harrison's Hematology and Oncology*. 3rd ed. United States: McGraw Hill Companies; 2016.
7. Burkhardt R, Kettner G, Böhm W, et al. Changes in trabecular bone, hematopoiesis and bone marrow vessels in aplastic anemia, primary osteoporosis, and old age: A comparative histomorphometric study. *Bone*. 1987;8(3):157-164.
8. Wang J, Shen P, Wu X, Jin W. Risk factors associated with poor response to immunosuppressive therapy in acquired aplastic anemia: A meta-analysis of retrospective studies. *Exp Ther Med*. 2020:3104-3112.
9. Risitano A. Immunosuppressive therapies in the management of immunemediated marrow failures in adults: Where we stand and where we are going. *Br J Haematol*. 2011;152:127-140.
10. Townsley D, Dumitriu B, Young N. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;124:2775-2783.
11. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509-2519.
12. Young NS. Pathophysiologic Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia. *Hematology*. 2006;2006(1):72-77.
13. den Elzen WPJ, Gussekloo J. Anaemia in older persons. *Neth J Med*. 2011;69(6):260-267.
14. Bauw N, Candra A. Hubungan asupan mikronutrien dengan jenis anemia pada ibu hamil. *J Kedokt Diponegoro*. 2017;6(2):993-1000.
15. Shadduck L. Aplastic anemia. In: Lichtman M, Beutler E, eds. *William Hematology*. 7th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015:513-533.
16. Gallicchio VS, Casale GP, Watts T. Inhibition of human bone marrow-derived stem cell colony formation (CFU-E, BFU-E, and CFU-GM) following in vitro exposure to organophosphates. *Exp Hematol*. 1987;15(11):1099-1102.
17. Rahim A, Suaniti N, Susanah Rita W. Analisis Fenol Dalam Urin Pekerja Salah Satu Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum Di Kota Denpasar. *J Kim*. 2015;9(1):105-108.
18. Lemaistre C, Paul S, Anthony S. Severe Aplastic Anemia. *Natl Marrow Donor Progr*. 2010.
19. Sharpe WD. Benzene, artificial leather and aplastic anemia: Newark, 1916-1928. *Bull N Y Acad Med*. 1993;69(1):47-60.
20. Young N, Calado R, Scheinberg P. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood* 108:2509, 2006.
21. Rauff B, Idrees M, Shah SAR, et al. Hepatitis Associated Aplastic Anemia: A review. *Virol J*. 2011;8(1):87.
22. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol*. 2010;149(6):890-895.
23. Lowenthal RM, Eaton K. Toxicity of chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(4):967-990.
24. Prihartono N, Kriebel D, Woskie S, et al. Risk of aplastic anemia and pesticide and other chemical exposures. *Asia-Pacific J Public Heal*. 2011;23(3):369-377.
25. Bass JK, Ortega L, Rosales C, Petersen NJ, Philen RM. What's being used at home: A household pesticide survey. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2001;9(3):138-144.
26. Jaga K, Dharmani C. Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2003;14(3):171-185.
27. Friberg R, Dodson V. Cytogenetic studies of rats injected with lindane. *OXICOLOGY Appl Pharmacol*. 1966;8(2):341.
28. Traczyk Z, Rudowski W. Organochlorine insecticides as potential factors influencing blood cell functions. *Acta Physiol Pol*. 1979;30:111-118.
29. Guiguet M, Baumelou E, Mary JY. A case-control study of aplastic anaemia: Occupational exposures. *Int J Epidemiol*. 1995;24(5):993-999.
30. Vaht K, Göransson M, Carlson K, et al. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: Real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011. *Haematologica*. 2017;102(10):1683-1690.