

Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana Awal Kelainan Hematologi pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Sianotik

Najwa Amalia, Dyahris Koentartiwi, Susanto Nugroho, Ardhanis Ramadhanti
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar, Malang

Penyakit Jantung Bawaan sianotik adalah kelainan jantung bawaan akibat pirau darah dari kanan ke kiri yang mengakibatkan penurunan saturasi oksigen dalam sirkulasi sistemik. Pada PJB sianotik yang belum dikoreksi dalam jangka waktu yang lama akan terjadi hiperviskositas dan eritropoesis sekunder. Polisitemia, koagulopati, trombositopenia, dan anemia defisiensi besi relatif merupakan masalah yang sering ditemui. Tatalaksana awal kelainan hematologi ini sangat penting dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas anak dengan PJB sianotik. Pemberian suplementasi zat besi untuk anemia defisiensi besi relatif, flebotomi untuk kondisi polisitemia serta berbagai tatalaksana kelainan hematologi lainnya masih sangat terbatas dan kontroversial. **Sari Pediatri** 2024;26(2):125-30

Kata kunci: PJB sianotik, hiperviskositas, anemia, defisiensi, besi, koagulopati

Approach to Diagnostic and Initial Treatment of Hematologic Disorders in Children with Cyanotic CHD

Najwa Amalia, Dyahris Koentartiwi, Susanto Nugroho, Ardhanis Ramadhanti

Cyanotic congenital heart disease is a congenital heart defect due to shunting of blood from right to left which results in a decrease in oxygen saturation in the systemic circulation. In cyanotic CHD that has not been corrected for a long time, hyperviscosity and secondary erythropoiesis will occur. Polycythemia, coagulopathy, thrombocytopenia, and iron deficiency are relatively common problems. Early management of this hematological disorder is very important in reducing morbidity and mortality in children with cyanotic CHD. The provision of iron supplementation for relative iron deficiency anemia, phlebotomy for polycythemia conditions, and various treatments for other hematological disorders is still very limited and controversial. **Sari Pediatri** 2024;26(2):125-30

Keywords: cyanotic CHD, hyperviscosity, iron, deficiency, anemia, coagulopathy

Alamat korespondensi: Dyahris Koentartiwi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jalan Jaksa Agung Suprpto No.2 Klojen, Kota Malang, Jawa Timur 65112 Email: dyahris08.fe@ub.ac.id

Penyakit jantung bawaan (PJB) adalah penyakit dengan kelainan pada struktur jantung atau fungsi sirkulasi jantung yang dibawa dari lahir yang terjadi akibat adanya gangguan atau kegagalan perkembangan struktur jantung pada fase awal perkembangan janin. Angka prevalensi PJB sekitar 8 per 1000 kelahiran. Penyakit jantung bawaan telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab kematian tersering pada satu tahun pertama kehidupan.^{1,2}

Tinjauan kepustakaan ini dilatarbelakangi oleh banyaknya pasien anak dengan PJB sianotik yang belum menjalani operasi korektif di Indonesia. Hal ini dapat terkait dengan faktor sarana dan prasarana yang terbatas, akses kesehatan yang belum merata, dan terbatasnya akses informasi kesehatan di masyarakat. Dengan demikian dibutuhkan penanganan awal terhadap komplikasi PJB sianotik, khususnya komplikasi hematologis, yaitu anemia defisiensi besi relatif, polisitemia, trombopati, dan koagulopati.^{3,4}

Penyakit jantung bawaan (PJB) sianotik adalah kelainan jantung bawaan dengan desaturasi darah akibat pirau darah dari kanan ke kiri. Hal ini mengakibatkan penurunan saturasi oksigen dalam sirkulasi sistemik, yang berperan sebagai pemicu peningkatan produksi eritropoietin dan eritropoiesis sekunder dalam upaya mempertahankan oksigenasi jaringan.¹ Ekspresi gen EPO sebagai mekanisme kompensasi akan merangsang sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit lebih banyak. Di dalam sirkulasi darah tepi terbentuklah banyak eritrosit yang disebut polisitemia dengan tujuan meningkatkan *oxygen carrying capacity*.

Produksi eritrosit yang meningkat mengakibatkan kebutuhan akan zat besi juga meningkat karena zat besi sebagai bahan baku utama pembuatan eritrosit. Namun hal ini tidak disertai dengan peningkatan kadar hemoglobin sehingga kadar *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) menurun. Kekurangan zat besi juga ditandai dengan penurunan ferritin serum, *mean corpuscular volume* (MCV).⁵ Konsekuensinya, kemampuan eritrosit pada PJB sianotik untuk mengikat oksigen semakin menurun dan memperberat hipoksia kronis.

Oleh sebab itu, sering terjadi mispersepsi karena kadar hemoglobin normal pada pasien anak dengan PJB sianotik bukan penanda tidak adanya anemia. Anemia defisiensi besi relatif ditandai dengan kadar hemoglobin dalam batas normal, tetapi kadar hematokrit meningkat tinggi dikarenakan jumlah eritrosit yang banyak. Perbandingan hemoglobin dan hematokrit lebih dari

sepertiga pada kondisi ini oleh karena hiperviskositas. Kekurangan zat besi ditandai dengan penurunan ferritin serum, *mean corpuscular volume* (MCV) dan *mean corpuscular hemoglobin* (MCHC). Mukherjee dkk² melaporkan bahwa pada anemia defisiensi besi pasien PJB sianotik TIBC meningkat, bertolak belakang dengan nutrisi anemia defisiensi besi di mana TIBC menurun.

Tabel 1. Batas bawah hemoglobin dan hematokrit sesuai usia dan jenis kelamin menurut WHO

Kelompok usia	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
6-59 bulan	11	33
5-11 tahun	11,5	34
12-14 tahun	12	36
Anak perempuan >15 tahun	12	36
Anak laki-laki >15 tahun	13	39

Diagnosis anemia defisiensi besi relatif yang disebutkan dalam Mukherjee dkk,² dan Rohit dkk,¹² yaitu:

- Penurunan kadar Hb sesuai usia dan jenis kelamin
- Peningkatan kadar hematokrit dengan rasio Hb/Hematokrit <1/3
- Serum ferritin <12 ng/mL untuk usia <5 tahun dan serum ferritin <15 ng/mL untuk usia ≥ 5 tahun
- Serum iron : <30 mcg/dL
- TIBC>480 mcg/dL
- MCH < 27 pg
- MCHC < 30%
- MCV : menurun berdasarkan usia dan jenis kelamin

Pemeriksaan hapusan darah tepi (HDT) rutin dilakukan sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis anemia defisiensi besi relatif. Gambaran hapusan darah tepi (HDT) normal dengan eritrosit yang tidak tumpang tindih, berbentuk oval, bikonkaf dengan membran yang utuh. Bagian sentral yang kelihatan lebih pucat disebut akromia sentral, yang luasnya antara 1/3 kali diameter sel darah merah. Bagian tepi eritrosit yang lebih merah (oksifilik) menandakan lebih banyak hemoglobin yang terkumpul. Eritrosit bergerombol oleh karena adanya hiperviskositas. Terjadi poikilositosis dengan membrane eritrosit yang tidak utuh.

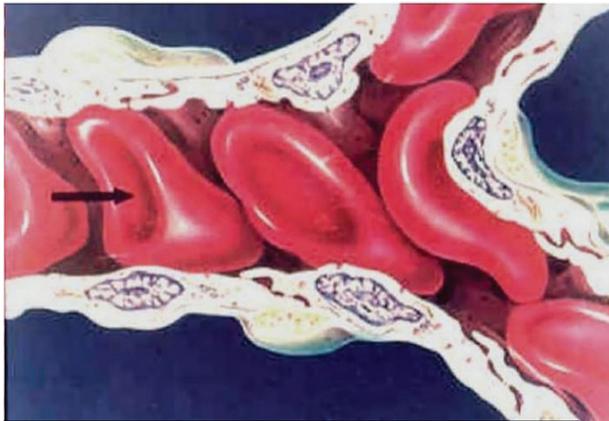
Anemia defisiensi besi relatif mengakibatkan terganggunya produksi enzim yang dibutuhkan untuk menetralkan hasil metabolisme oksigen, yaitu hidrogen peroksida (H₂O₂). Peningkatan kadar H₂O₂ akan

menstimulasi denaturasi spektrin.

Hal ini mengakibatkan deformabilitas pada eritrosi menurun. Eritrosit menjadi mikrosferosit yang relatif kaku dan tidak fleksibel. Deformabilitas eritrosit sangat penting supaya eritrosit mampu melewati diameter kapiler (4-6 μm) yang memiliki *shear stress* yang tinggi dan kembali ke bentuk semula tanpa merubah fungsi dan bentuknya.

Hiperviskositas yang terjadi pada PJB sianotik mengakibatkan gangguan *shear stress* dan *shear rate* pada pembuluh darah. Laju trombosit akan terganggu dan terjadi trombopati. Pirau dari kanan ke kiri menyebabkan darah melewati sirkulasi paru, yaitu sebagai lokasi kunci fragmentasi megakariosit menjadi platelet. Mukai dkk¹ menemukan bahwa mekanisme ini didorong oleh perubahan ekspresi microRNA eritrosit, yang secara protektif menyebabkan eritrositosis sekaligus menyebabkan penghambatan diferensiasi megakariosit dan trombositopenia. Patofisiologi yang berhubungan dengan microRNAs termasuk mir-486-3p, mir-486-5p, dan mir-155-5p merupakan etiologi genetik pada PJB. Hal ini didukung oleh fakta bahwa penurunan jumlah trombosit retikulat pada PJB sianotik, meskipun kadar trombopoietin normal dan peningkatan eritropoiesis, dipertahankan setelah peningkatan awal kadar eritropoietin. Peningkatan mir-486-3p dan mir-155-5p menginduksi diferensiasi sel progenitor eritroid megakariosit menjadi sel progenitor eritroid (hilir diferensiasi hematopoietik). Pirau kanan-ke-kiri menginduksi mega-kariosit pirau dan dapat memicu terjadinya trombositopenia.¹

Gangguan hematologis lain pada pasien PJB sianotik,



Gambar 1. Perubahan bentuk eritrosit karena beradaptasi terhadap penyempitan mikrosirkulasi kapiler¹⁶

yaitu koagulopati, trombopati, dan trombositopenia. Koagulopati disebabkan adanya peningkatan hematokrit mengakibatkan kerusakan pada liver sehingga sintesis vitamin K untuk fungsi koagulasi terganggu. Hal ini ditandai oleh peningkatan PT dan aPTT.³

Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi pada PJB Sianotik

Seperti disebutkan di atas bahwa hiperviskositas menyebabkan anemia defisiensi besi relatif. Tatalaksana anemia defisiensi besi relatif ini masih menjadi kontroversi. Terlemez dkk⁴ dalam penelitiannya memberikan suplementasi besi dosis 4mg/kg/hari pada 39 pasien PJB sianotik dengan anemia defisiensi besi relatif dan terdapat perbaikan gejala yang signifikan secara statistik. Tay dkk²⁰ memberikan terapi ferrous fumarate kepada 25 pasien PJB Sianotik selama 3 bulan dan didapatkan perbaikan jarak berjalan selama 6 menit tanpa menginduksi gejala hiperviskositas.

Kontroversi Phlebotomi pada PJB Sianotik

Terapi lain anemia defisiensi besi relatif pada PJB sianotik yaitu phlebotomi, tetapi masih banyak terdapat pro dan kontra. Menurut rekomendasi American Heart Association (AHA), indikasi terapi flebotomi atau venaseksi pada pasien PJB sianotik yaitu hemoglobin >20 dan hematokrit >65%. Dari penelitian Shelonitda dkk²¹ menyimpulkan phlebotomi berisiko tinggi. Faktor-faktor lain seperti dehidrasi dan kekurangan zat besi, dapat memperburuk hiperviskositas simptomatik dan harus diperbaiki sebelum memutuskan memilih terapi phlebotomi pada pasien PJB sianotik dan eritrositosis sekunder dengan hematokrit >65%. Dehidrasi dapat mengakibatkan peningkatan cepat tingkat hematokrit dan memprovokasi gejala hiperviskositas. Upaya phlebotomi akut tanpa penggantian volume yang memadai dapat diikuti dengan penurunan aliran darah sistemik mendadak, yang berpotensi meningkatkan risiko stroke trombotik, spel sianotik dan kejang mendadak.⁵ Dosis phlebotomi menurut Shelonitda dkk, yaitu $[(\text{Hematokrit awal} - \text{target hematokrit}) / \text{Hematokrit awal}] \times 70 \times \text{BB}$.

Spence dkk¹⁴ tidak menyarankan phlebotomi berulang karena akan meningkatkan komplikasi serebrovaskular. Sel darah merah yang kekurangan zat besi lebih kaku serta memperburuk anemia defisiensi besi relatif sehingga phlebotomi pada PJB hanya untuk 2 indikasi, yaitu pada pasien yang memiliki gejala hiperviskositas sedang sampai berat dengan Hct>65%.⁴

Namun demikian, Holsworth dkk¹⁹ menyajikan beberapa data yang menunjukkan bahwa phlebotomi memiliki manfaat positif. Penarikan darah secara teratur dalam jumlah yang relatif kecil (yaitu <250 ml) mengurangi risiko anemia defisiensi besi relatif dan bahwa prosedur ini aman dan efektif sehingga dapat dipertimbangkan bersama dengan modifikasi risiko lainnya. Vecchio dkk¹⁵ juga setuju bahwa phlebotomi menjadi pilihan terapi yang digunakan, murah dan praktis serta berefek baik untuk eritrositosis dan polisitemia.

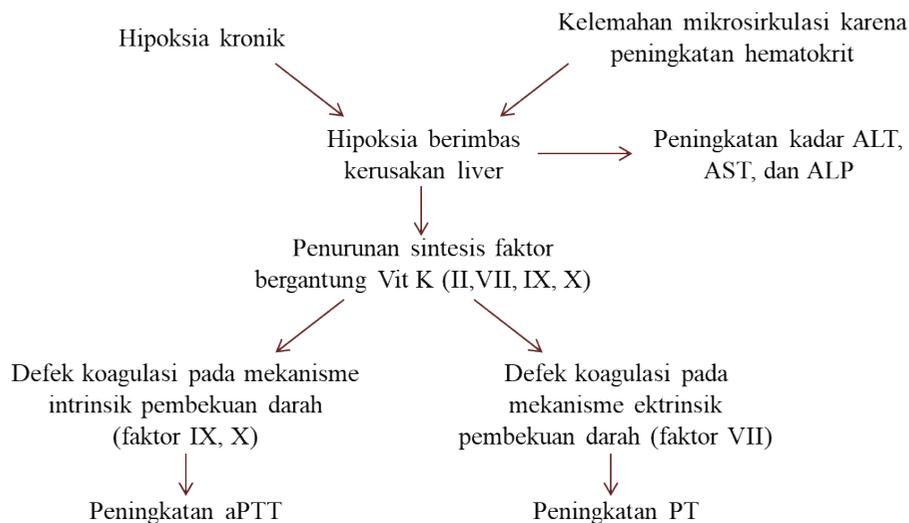
Anemia defisiensi besi relatif pada PJB sianotik apabila tidak diterapi dalam jangka waktu panjang berimplikasi pada deformabilitas sel darah merah. Hal ini pada akhirnya menyebabkan hiperviskositas, stasis, dan menyebabkan kerusakan endotel yang merupakan faktor risiko thrombosis. Adanya risiko tinggi komplikasi stroke, sianotik spell, dan emboli harus dievaluasi secara rutin oleh dokter anak sehingga tidak semakin meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien PJB sianotik.

Tatalaksana Trombositopenia pada PJB Sianotik

Jumlah trombosit pada pasien PJB sianotik umumnya dalam kisaran yang lebih rendah dari normal akibat trombopoiesis abnormal. Penelitian Lill dkk¹⁷

Tabel 2. Rekomendasi phlebotomi pada pasien PJB sianotik

Gejala	Tindakan
Hiperviskositas dengan tanpa gejala	Bukan Indikasi phlebotomi
Hiperviskositas dengan gejala :	
Hematokrit 65, tanpa tanda dehidrasi	Phlebotomi isovolumic (400-500 mL)
Hematokrit 65, tanpa defisiensi Fe	Phlebotomi isovolumic (400-500 mL)
Hematokrit 65, dengan defisiensi Fe	Preparat Fe dosis kecil (ferrous sulfat 200 mg sekali sehari) dengan monitor nilai hematokrit



Gambar 2. Patofisiologi kelainan faktor koagulasi pada PJB sianotik

Keterangan: AST (*Aspartate transaminase*); ALT (*Alanine transaminase*); ALP (*Alkaline phosphatase*); PT (*Prothrombin time*); aPTT (*Activated partial thromboplastin time*).

mengatakan perdarahan yang terjadi pada PJB sianotik dengan trombositopenia, dapat diterapi dengan transfusi trombosit, dan respon jumlah trombosit pada trombositopenia terhadap phlebotomi mempunyai implikasi terapeutik. Jumlah trombosit akan meningkat secara signifikan dalam beberapa jam setelah phlebotomi, terutama bila hematokrit di atas 65%. Mekanisme yang mendasari peningkatan tersebut masih belum diketahui, tetapi diduga pelepasan trombosit dari *reservoir* merupakan respon terhadap stimulus sitokin pertumbuhan hematopoetik (*hematopoietic cytokine growth stimulus*).³ Suplementasi asam folat membantu pembelahan sel dan meningkatkan jumlah trombosit, pilihan lain, yaitu splenektomi juga bisa dilakukan.³

Transfusi trombosit dapat diberikan bila terdapat perdarahan yang menyertai adanya trombositopenia pada PJB sianotik. Transfusi trombosit (1U pada bayi 6 bulan atau 1U/10 kg pada anak 6 bulan) harus dipertimbangkan bila jumlah trombosit 100.000/ μ L disertai adanya tanda perdarahan.⁹ Evaluasi ulang harus dipertimbangkan saat perdarahan 5% dari perkiraan volume darah bertahan selama 3 jam berturut-turut setelah operasi atau 10% dari perkiraan darah volume untuk setiap periode 1 jam.

Tatalaksana Koagulopati pada PJB Sianotik

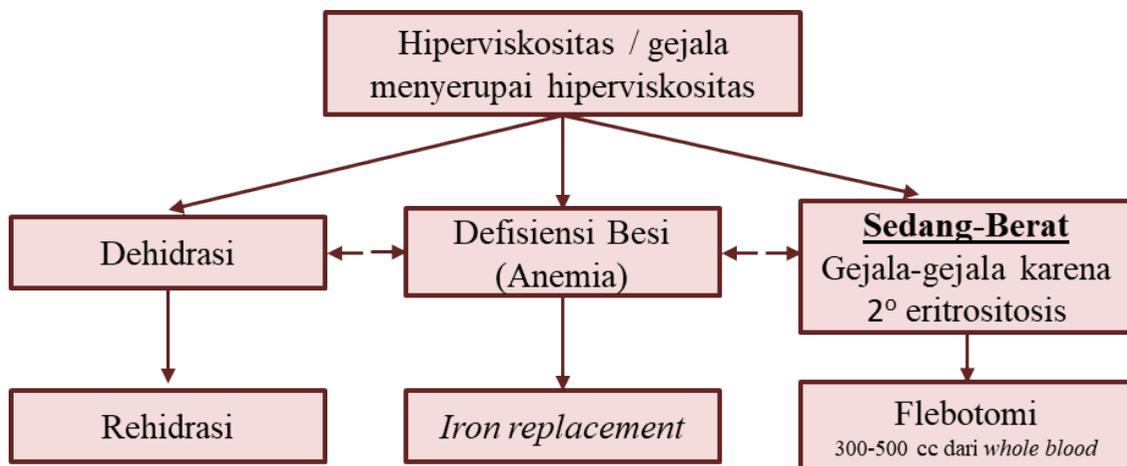
Manifestasi klinis yang dapat muncul termasuk mudah memar, petekie pada kulit dan selaput lendir, epistaksis, dan perdarahan gingiva. Phlebotomi dan

penggantian volume plasma yang sama memperbaiki kecenderungan hemoragik dan menurunkan viskositas darah.⁸ Pemberian transfusi FFP dapat bermanfaat pada populasi anak yang mengalami *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dengan koagulopati yang signifikan (PT/ APTT >1,5 dari rentang nilai normal atau fibrinogen <0,1 gram/dl) yang dikaitkan dengan perdarahan yang signifikan secara klinis atau sebelum prosedur invasif.¹⁴ Tranfusi kriopresipitat (1U pada bayi 6 bulan) atau plasma beku segar (10 sampai 20 mL/kg pada anak 6 bulan) harus ditransfusikan jika perdarahan berhubungan dengan PT dan APTT yang berkepanjangan.⁹

Pasien dengan PJB sianotik, tidak diberikan antikoagulan rutin karena risiko perdarahan simultan. Ketika tromboemboli terjadi, diberikan dengan antikoagulasi standar yang serupa dengan pasien tanpa penyakit jantung bawaan. Antikoagulasi disarankan untuk pasien yang memiliki kejadian tromboemboli berulang atau yang memiliki aritmia atrial.¹⁸

Tatalaksana Polisitemia pada PJB Sianotik

Hidroksiurea memiliki hasil yang baik untuk memperbaiki kondisi polisitemia.³ Dosis harian standar berkisar antara 500 hingga 1500 mg per hari. Dosis disesuaikan dengan target jumlah trombosit di bawah 500.000/ μ L. Namun, perlu untuk menyesuaikan dosis sehingga jumlah neutrofil absolut tetap di atas 2000/mikroliter.¹⁰



Gambar 3. Manajemen gejala hiperviskositas¹⁸

Saran tatalaksana pada gejala hiperviskositas adalah pertama-tama mengidentifikasi sumber gejala lain, seperti dehidrasi dan anemia defisiensi besi. Dalam kasus refrakter, flebotomi dapat dicoba, asalkan volume yang hilang diganti dengan plasma atau albumin.³

Kesimpulan

Penyakit jantung bawaan sianotik adalah kelainan jantung bawaan dengan desaturasi darah akibat pirau darah dari kanan ke kiri. Patofisiologinya berhubungan dengan hipoksia kronis yang menyebabkan eritropoesis sekunder dan hiperviskositas, menyebabkan berbagai komplikasi. Tatalaksana kelainan hematologi pada PJB sianotik juga masih banyak ditemukan pro dan kontra.

Anemia defisiensi besi sering dijumpai pada anak dengan PJB sianotik. Suplementasi besi dan flebotomi menjadi pilihan terapi. Tranfusi trombosit dan kriopresipitat diberikan apabila terdapat perdarahan. Tatalaksana hiperviskositas adalah dengan proses mengeluarkan darah untuk menurunkan massa sel darah merah, atau pemberian cairan oral atau parenteral untuk mengencerkan hematokrit. Hidroksiurea memiliki hasil yang baik dalam mengurangi gejala hiperviskositas.

Daftar pustaka

1. Mukai N, Nakayama Y, Murakami S, dkk. Potential contribution of erythrocyte microRNA to secondary erythrocytosis and thrombocytopenia in congenital heart disease. *Pediatr Res* 2018;83:866-73.
2. Mukherjee S, Sharma M, Devgan A, dkk. Iron deficiency anemia in children with cyanotic congenital heart disease and effect on cyanotic spells. *Med J Armed Forces India* 2018;74:235-40.
3. Griesman J, Karahalios D, Prendergast C. Hematologic changes in cyanotic congenital heart disease: a review. *Progress in Pediatric Cardiol* 2020;56:101193.
4. Terlemez S, Tunaoglu FS, Göktaş T, dkk. The effects of iron treatment on viscosity in children with cyanotic congenital heart disease. *Hematology* 2017;22:30-5.
5. Animasahun BA, Itiola J, Adekunle MO. Comparison of erythrocyte indices and haematological indices as markers of iron status of Lagos children with cyanotic congenital heart disease. *Ann Blood* 2020;5:1.
6. R Matter, I Ragab, A Roushdy, dkk. Determinants of platelet count in pediatric patients with congenital cyanotic heart disease: Role of immature platelet fraction. *Congenit Heart Dis* 2017;13:1-6.
7. H Mohammadi, B Ahranjani, E Moghadam, dkk. Hematological indices in pediatric patients with acyanotic congenital heart disease : a cross-sectional study of 248 patients. *Egypt J Med Hum Genet* 2022;23:1-8.
8. Matter RM, Ragab IA, Roushdy AM, dkk. Determinants of platelet count in pediatric patients with congenital cyanotic heart disease: Role of immature platelet fraction. *Congenit Heart Dis* 2018;13:118-23.
9. Karanjkar A, Kapoor PM, Sharan S, dkk. A prospective randomized clinical trial of efficacy of algorithm-based point of care guided hemostatic therapy in cyanotic congenital heart disease surgical patients. *J Card Crit Care* 2019;03:08-16.
10. A Pillai, S Fazal, H Babiker, Polycythemia. *StatPearls Publishing*; 2021.
11. Varma A, Sharma V, Damke S, dkk. Clinical presentation of cyanotic congenital heart diseases in the pediatric population. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ* 2020;15:7-11.
12. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and cyanotic congenital heart diseases. *Indian J Pediatr* 2018;85:454-60.
13. Strauss RG. Transfusion of blood and blood components. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-19. Philadelphia: WB Saunders; 2011.h.1727-32.
14. Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA. *The Lancet*; Nov 3-Nov 9;2007.h.370.
15. Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, dkk. A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocyte pheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus* 2007;5:20-23.
16. Corrons JLV, Casafont LB, Frasnado EF. Concise review: how do red blood cells born, live, and die? *Ann Hematol* 2021;100:2425-33.
17. Lill MC, Perloff JC, Child JS. Pathogenesis of Thrombocytopenia in Cyanotic Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2006;98:254-8.
18. Oechslin E. Management of adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart* 2014;0:1-10.
19. Holsworth RE, Cho YI, Weidman JJ, dkk. Cardiovascular benefits of phlebotomy: Relationship to changes in hemorheological variables. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;54:271-6.
20. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, dkk. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 2011;151:307-12.
21. Shelonitda SR, Ashish AS, Donald RH, Parvin S. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med* 2007;22:1775-7.