

Pendekatan Klinis Polisitemia

Polycythemia: A Clinical Approach

Rahmat Cahyanur¹, Ikhwan Rinaldi¹

¹Divisi Hematologi Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Rahmat Cahyanur. Divisi Hematologi Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta, 10430. Jakartarahmat.cahyanur01@ui.ac.id

ABSTRAK

Polisitemia atau eritrositosis merupakan peningkatan jumlah sel darah merah dalam sirkulasi. Polisitemia merupakan kasus yang bisa menimbulkan pertanyaan dan dilema bagi dokter. Artikel ini akan membahas tentang pendekatan diagnosis dan tata laksana polisitemia. Keluhan awal yang dirasakan oleh pasien umumnya nonspesifik, seperti lemas, pusing akibat hiperviskositas darah. Selain itu, hal penting yang harus diketahui adalah penyakit penyerta, obat-obat yang rutin digunakan, kebiasaan, riwayat trombosis (stroke, penyakit jantung) dan riwayat keluarga. Secara umum, pasien polisitemia memperlihatkan gejala plethora. Pemeriksaan status generalis kita mencari adanya tanda yang mengarahkan kepada polisitemia sekunder, seperti rendahnya saturasi oksigen yang dapat ditemui pada polisitemia sekunder. Pemeriksaan penunjang awal yang mudah dikerjakan adalah pemeriksaan darah tepi lengkap. Ferritin dan saturasi transferin dilakukan untuk menilai status besi yang dapat menyamarkan kejadian polisitemia, terutama bila gambaran darah tepi menunjukkan mikrositik hipokrom. Pemeriksaan lanjutan yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan molekular. Pada kasus polisitemia vera, upaya untuk mencegah terjadinya kejadian trombosis menjadi tujuan utama pengobatan. Pada kasus polisitemia sekunder, tata laksana dilakukan untuk mengidentifikasi penyakit yang mendasari serta mengobatinya, salah satunya dengan phlebotomi.

Kata Kunci: Eritosit, hematokrit, phlebotomi, polisitemia

ABSTRACT

Polycythemia or erythrocytosis is an increase in the number of red blood cells in circulation marked by the increase in hematocrit. Polycythemia is a case that still raises questions and dilemma for doctors. In this paper, it will be discussed about the diagnostic approach and management of polycythemia. The initial complaints of polycythemia are generally nonspecific, such as weakness and dizziness due to blood hyperviscosity. It is also essential to know accompanying diseases, routine medications, habits, and family histories of the patients. Patients with polycythemia commonly exhibit plethora. In vital sign examination, hypertension can be found in polycythemia vera. In general examination, we should look for signs that lead to secondary polycythemia, such as low oxygen saturation that can be found in secondary polycythemia. Initial workup that should be done is a complete blood count. Ferritin and transferrin saturation are evaluated to assess the iron status that can disguise the incidence of polycythemia, especially when the image of the blood smear indicates a microcytic hyperchromic. Advanced work up that can be done is genetic examination. In the case of polycythemia vera, the primary purpose of treatment is to prevent thrombotic events. In the case of secondary polycythemia, the aim of management is to identify the underlying disease and treat it, which one of them is phlebotomy.

Keywords: Erythrocyte, hematocrit, phlebotomy, polycythemia

PENDAHULUAN

Polisitemia atau eritrositosis merupakan peningkatan jumlah sel darah merah dalam sirkulasi. Peningkatan nilai hematokrit tersebut bersifat persisten > 2 bulan.^{1,2} Angka kejadian polisitemia (primer maupun sekunder) hingga saat ini sulit untuk dihitung. Diperkirakan separuh kasus polisitemia merupakan kasus polisitemia sekunder akibat kelainan non hematologi.¹ Sementara itu angka insiden polisitemia primer/vera adalah 1,9 per 100.000 orang.^{3,4}

Polisitemia adalah keadaan kadar hemoglobin lebih dari 16,5 g/dL atau hematokrit lebih dari 49% pada laki-

laki, sementara pada wanita yaitu kadar hemogloblin lebih dari 16,0 g/dL atau hematokrit lebih dari 48%.^{2,4,5} Pada kasus angka hematokrit melebihi 60% pada laki-laki atau 56% pada wanita, maka dapat diasumsikan mengalami polisitemia absolut.²

Seringkali pasien datang dengan penyakit kardiovaskular yang menjadi tampilan awal dari polisitemia vera. Angka kejadian tromboemboli ditemukan pada 39-41% pasien dengan polisitemia vera. Sekitar 70% penyulit yang terjadi merupakan trombosis arteri seperti stroke, infark miokard, serta penyakit arteri

perifer. Penting bagi kita untuk dapat membedakan antara kasus polisitemia vera dengan polisitemia sekunder sehingga penatalaksanaan yang tepat dapat diberikan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian.⁶ Pada artikel ini akan dibahas mengenai pendekatan diagnosis polisitemia, serta tata laksana yang perlu dikerjakan.

PATOFISIOLOGI POLISITEMIA

Peningkatan hematokrit atau sel darah merah dapat disebabkan oleh penurunan volume plasma atau peningkatan jumlah sel darah merah. Terkadang sulit bagi klinisi dengan hanya mengandalkan nilai hematokrit darah vena. Pada kasus polisitemia akibat hipoksia atau peningkatan jumlah eritropoietin akan terjadi peningkatan sel darah merah, akan tetapi volume plasma juga dapat mengalami penurunan akibat upaya tubuh menjaga volume darah agar tetap sama. Hal tersebut menyulitkan kita untuk memastikan terjadinya polisitemia absolut atau relatif. Pada polisitemia vera, peningkatan sel darah merah dapat diikuti oleh peningkatan volume plasma. Hal tersebut yang mendasari untuk dipertimbangkannya pemeriksaan ulang dalam kurun waktu 2-4 minggu.⁷ Berdasarkan hal tersebut, maka polisitemia dibagi menjadi polisitemia relatif dan polisitemia absolut.

Polisitemia relatif adalah peningkatan hematokrit, sel darah merah akibat penurunan volume plasma. Sedangkan, polisitemia absolut adalah peningkatan jumlah sel darah merah. Setelah kita dapat membedakan polisitemia relatif dengan absolut, maka langkah berikutnya adalah mengetahui sumber peningkatan sel darah merah. Polisitemia absolut diklasifikasikan menjadi polisitemia sekunder dan polisitemia primer/vera. Polisitemia vera adalah peningkatan jumlah sel darah merah akibat proliferasi sel progenitor atau prekursor di sumsum tulang, akibat mutasi gen yang mengatur eritropoiesis.⁸

Polisitemia sekunder adalah peningkatan eritropoiesis akibat faktor di luar dari sumsum tulang. Beberapa contoh kondisi yang mendasari terjadinya polisitemia sekunder dapat dilihat pada Tabel 1.

HIPERVISKOSITAS DAN TROMBOSIS

Peningkatan hematokrit akan berhubungan dengan peningkatan viskositas darah. Peningkatan viskositas tersebut juga dipengaruhi oleh *shear rate* aliran darah. Pada aliran darah yang lambat, maka peningkatan hematokrit akan lebih besar memberikan dampak terhadap peningkatan viskositas darah dibandingkan dengan aliran darah yang cepat. Hal tersebut akan menimbulkan peningkatan hematokrit yang sedikit

Tabel 1. Klasifikasi polisitemia²

Klasifikasi Polisitemia
Polisitemia primer
Polisitemia vera
Polisitemia sekunder
Kongenital
Hemoglobin afinitas-oksigen tinggi
Defisiensi 2,3-bifosfoglisarat mutase
Dimediasi reseptor EPO
<i>Chuvus erythrocytosis</i> (mutasi VHL)
Didapat
Dimediasi EPO
<i>Akibat hipoksia</i>
Proses hipoksia sentral
Penyakit paru kronik
Pirau vaskular kardiopulmoner kanan-ke-kiri
Keracunan karbon monoksida
Eritrositosis perokok
Sindrom hiperventilasi, termasuk sleep apnea (habitat di dataran tinggi)
Hipoksia renal lokal
Stenosis arteri renal
Penyakit ginjal stadium akhir
Hidronefrosis
Kista renal (penyakit ginjal polikistik)
<i>Produksi patologis EPO</i>
Tumor
Hepatokarsinoma
Kanker ginjal
Hemangioblastoma serebelum
Karsinoma/ adenoma paratiroid
Leiomioma uterus
Fenokromositoma
Meningioma
<i>EPO eksogen</i>
Terkait obat
Pengobatan dengan sediaan androgen
Eritrositosis pasca transplantasi ginjal
Eritrositosis idiopatik

berkaitan dengan peningkatan logaritmik viskositas darah. Perubahan juga terjadi pada pembuluh darah kapiler. Hal tersebut berdasarkan temuan bahwa pembuluh darah akan berkelok pada kondisi hiperviskositas. Sel darah merah akan bertumpuk membentuk *rouleaux*.⁹

Kejadian hiperviskositas pada pembuluh darah serebral seringkali menjadi manifestasi trombosis pada polisitemia. Laju aliran darah pada pembuluh darah

serebral berhubungan terbalik dengan viskositas darah. Meskipun terdapat peningkatan kandungan hemoglobin yang mengandung oksigen, akan tetapi dampak akibat hiperviskositas lebih besar terhadap suplai oksigen di otak.⁹

Pasien dengan polisitemia vera juga berisiko mengalami trombosis. Terjadinya trombosis tidak semata-mata terkait dengan masalah hiperviskositas. Faktor lain yang diduga berperan terhadap terjadinya trombosis adalah jumlah alel JAK2V617F yang mengalami mutasi, inflamasi, dan leukositosis.¹⁰

EVALUASI PASIEN DENGAN POLISITEMIA

Pada pasien dengan polisitemia, evaluasi pertama kali adalah dengan menanyakan riwayat penyakit secara lengkap. Hal penting yang harus diketahui adalah penyakit penyerta, obat-obat yang rutin digunakan, kebiasaan, dan riwayat keluarga. Pasien umumnya datang asimtomatik atau dirujuk saat pemeriksaan kesehatan rutin. Keluhan awal yang dirasakan oleh pasien umumnya nonspesifik seperti lemas, serta pusing akibat hiperviskositas darah. Pada kondisi tertentu, pasien dapat mengeluhkan gejala yang mengganggu seperti nyeri dada atau nyeri perut. Berbagai gejala dan tanda terkait hiperviskositas dapat dilihat pada Tabel 2. Pasien juga kadang mengeluhkan urtikaria, terutama pada polisitemia vera. Pada riwayat penyakit juga harus diketahui penyakit jantung atau paru yang dapat mengakibatkan hipoksemia. Gangguan tidur di malam hari serta kebiasaan mengorok mengarahkan kepada OSAS (*obstructive sleep apnoea syndrome*).^{1,8}

Pada riwayat penyakit dahulu yang perlu ditanyakan yaitu mengenai riwayat trombosis, terutama pada lokasi yang tidak lazim seperti di pembuluh darah abdomen, dapat dijumpai pada polisitemia vera. Beberapa obat-obatan seperti diuretik, sunitinib, atau sorafenib terkait dengan polisitemia sekunder. Injeksi eritropoietin atau hormon steroid anabolik juga dapat menyebabkan polisitemia sekunder.¹

Riwayat keluarga juga harus ditanyakan seperti adanya kerabat yang menderita polisitemia vera atau neoplasia mieloproliferatif menjadi salah satu risiko memiliki polisitemia vera.¹

Pasien dengan polisitemia memperlihatkan *plethora*. Pada pemeriksaan tanda vital dapat dijumpai hipertensi, yang dapat ditemukan pada polisitemia vera. Obesitas dapat mengarahkan kecurigaan terhadap sindrom OSAS. Pada pemeriksaan status generalis kita mencari adanya tanda yang mengarahkan kepada polisitemia sekunder. Pada ekstremitas adanya sianosis atau jari tabuh menandakan kelainan jantung atau paru. Sementara

Tabel 2. Gejala hiperviskositas⁴

Gejala dari Hiperviskositas
Nyeri dada dan abdomen
Myalgia dan lemah
Kelelahan
Nyeri kepala
Penglihatan kabur atau gejala amaurosis fugax (aliran darah ke mata berkurang sehingga tidak dapat melihat dengan satu atau kedua mata)
Parestesia
Aktivitas mental lambat, depersonalisasi

itu, eritromelalgia (ekstremitas dengan kemerahan atau pucat disertai rasa nyeri) terkait adanya polisitemia vera. Bentuk rongga dada abnormal seperti dada berbentuk tong (*barrel chest*) disertai dengan terdengar murmur dan bunyi jantung tambahan menandakan kelainan jantung akibat pintas kanan ke kiri. Pemeriksaan abdomen dapat ditemukan adanya splenomegali, yang ditemukan pada lebih dari separuh kasus polisitemia vera. Pembesaran limpa terjadi akibat peningkatan jumlah sel darah merah serta proses hematopoiesis ekstrameduler. Pemeriksaan abdomen juga harus melihat adanya pembesaran massa atau tumor yang dapat menjadi penyebab polisitemia sekunder akibat sindrom paraneoplastik.^{1,8}

Pemeriksaan oksimetri jaringan perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat saturasi oksigen. Saturasi oksigen <92% terkait dengan polisitemia sekunder. Pada kondisi tertentu, pengukuran saturasi oksigen saat beraktivitas memperlihatkan penurunan saturasi oksigen.¹

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan yang perlu dikerjakan adalah pemeriksaan awal dan pemeriksaan lanjut (Tabel 3). Pada pemeriksaan awal, yang mudah dikerjakan adalah darah tepi lengkap. Pada pemeriksaan darah tepi lengkap dapat ditemukan peningkatan netrofil selain peningkatan hematokrit dan hemoglobin. Netrofilia ditemukan pada 50% kasus polisitemia vera, namun pada individu perokok dapat ditemukan juga peningkatan jumlah netrofil.² Pemeriksaan darah tepi lengkap dapat dilakukan serial untuk melihat apakah peningkatan hemoglobin bersifat menetap atau sementara.⁴

Feritin dan saturasi transferin dilakukan untuk menilai status besi yang dapat menyamarkan kejadian polisitemia, terutama bila gambaran darah tepi menunjukkan mikrositik hipokrom. Pada polisitemia vera kadar feritin umumnya juga rendah. Pemeriksaan fungsi ginjal dan hati juga dikerjakan untuk melihat penyakit penyerta ginjal dan hati terkait dengan polisitemia sekunder. Urinalisis juga dikerjakan untuk mengetahui adanya penyakit ginjal yang mendasari.^{4,8}

Tabel 3. Pemeriksaan penunjang pada polisitemia⁴

Pemeriksaan pada polisitemia
Pemeriksaan Awal
Pemeriksaan hitung darah lengkap dan apusan darah tepi
Pemeriksaan zat besi/ ferritin
Mutasi JAK2
Konsentrasi EPO serum
Saturasi oksigen dan urinalisis (jika belum diperiksa sebelumnya)
Profil renal dan hepar (jika belum diperiksa sebelumnya)
Pemeriksaan Lanjutan
USG abdomen
Foto toraks
Pemeriksaan polisomnografi (sleep test) atau fungsi paru
Aspirasi dan biopsi sumsum tulang
Mutasi JAK2 ekson 12
Pengukuran massa eritrosit
Analisis gen EPO reseptor
Analisis VHL

DIAGNOSIS

Algoritma pemeriksaan kasus polisitemia dimulai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk menyingkirkan adanya penyebab yang mendasari (polisitemia sekunder). Upaya untuk melakukan koreksi penyakit yang mendasari serta melakukan evaluasi ulang untuk melihat adanya perbaikan setelah pengobatan atau intervensi (Gambar 1).¹

Dokter spesialis penyakit dalam berperan penting dalam menyaring kasus polisitemia vera dan sekunder. Pada kasus polisitemia vera diperlukan rujukan ke pusat pelayanan hematologi untuk menjalani proses diagnosis dan tata laksana lanjutan.¹

PENATALAKSANAAN AWAL

Pada kasus polisitemia sekunder, tata laksana awal adalah identifikasi penyakit yang mendasari serta mengobatinya. Pada sebagian besar kasus polisitemia sekunder penatalaksanaan polisitemia adalah phlebotomi. Phlebotomi dikerjakan pada kelompok individu yang memiliki gejala serta pada kasus polisitemia kongenital yang bergejala, seperti mutasi gen *VHL*. Pada polisitemia akibat penyakit paru hipoksemia kronik, pasien yang memiliki gejala hiperviskositas atau hematokrit >56% diindikasikan tindakan phlebotomi hingga hematokrit 50-52%. Sementara itu kasus OSAS, terdapat data yang menyatakan bahwa target hematokrit 50-52% memberikan manfaat. Pada penyakit jantung bawaan tindakan phlebotomi dilakukan pada individu dengan

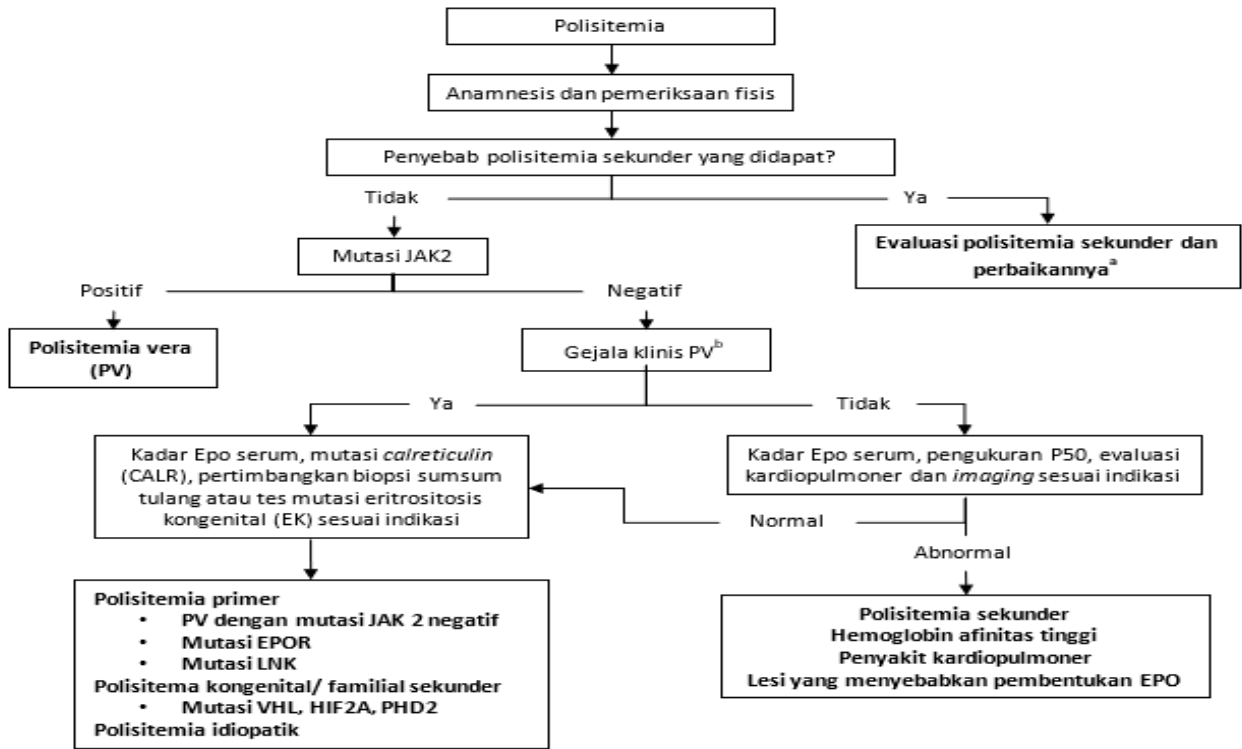
gejala, hematokrit >65% dan bersifat isovolum yang bersifat individualistik.^{2, 4, 11}

Pada kasus polisitemia vera/primer upaya untuk mencegah terjadinya kejadian trombotosis menjadi tujuan utama pengobatan. Pasien diklasifikasikan menjadi kelompok risiko rendah dan risiko tinggi berdasarkan risiko kejadian trombotosis. Tindakan phlebotomi mengontrol kadar hematokrit pada polisitemia vera. Peningkatan hematokrit terkait dengan penurunan laju aliran darah. Pasca tindakan phlebotomi terjadi peningkatan 73% aliran darah ketika nilai hematokrit di bawah 45%.² Pada kasus polisitemia vera, target hematokrit adalah 45% pada laki-laki dan 42% pada perempuan. Tindakan phlebotomi dikerjakan umumnya dua kali seminggu. Pada kadar hematokrit >60% dapat dikerjakan tindakan phlebotomi selang sehari dengan memperhatikan hasil laboratorium. Pada pasien usia muda umumnya dapat mentoleransi pengeluaran 350-450 ml darah, sementara pada kelompok individu yang lebih tua atau dengan penyakit jantung dan paru yang menyertai jumlah volume darah lebih sedikit. Pasien dianjurkan untuk menjaga hidrasi serta menghindari aktivitas fisik berlebih dalam 24 jam sebelum dan sesudah phlebotomi.¹²⁻¹⁴

Pada kasus polisitemia vera pemberian sitoreduksi diindikasikan pada risiko tinggi. Pasien dengan usia >60 tahun dan/atau riwayat trombotosis sebelumnya selain aspirin dan phlebotomi juga diindikasikan memperoleh terapi sitoreduksi. Hidroksiurea menjadi pilihan lini pertama untuk sitoreduksi. Sitoreduksi yang mencapai target hematokrit <45% memiliki angka kematian terkait kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan kelompok dengan hematokrit 45-50%. Tata laksana polisitemia vera dapat dilihat pada Gambar 2 sebagai berikut.^{14,15}

SIMPULAN

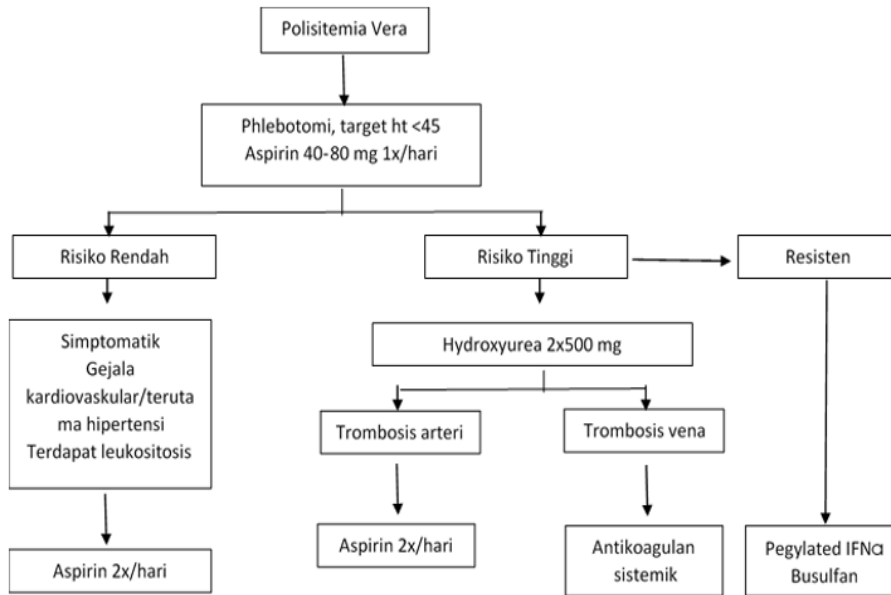
Pendekatan klinis kasus polisitemia diawali dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Berdasarkan temuan tersebut kita dapat mengarahkan apakah polisitemia yang kita temukan adalah polisitemia absolut atau relatif. Pada kasus polisitemia absolut dilakukan evaluasi dengan melakukan pemeriksaan lanjutan untuk menilai adakah penyebab yang mendasari terjadinya polisitemia (polisitemia sekunder). Apabila dari hasil evaluasi dari pemeriksaan lanjut ditemukan kecurigaan polisitemia vera, maka dilakukan pemeriksaan molekular untuk menunjang kepastian diagnosis.



Gambar 1. Alur diagnosis polisitemia vera¹

a. Jika eritrositosis tidak kembali normal setelah perbaikan penyebab eritrositosis sekunder atau terdapat klinis dari PV, perlu dilakukan pemeriksaan mutasi JAK2

b. Gejala klinis PV termasuk trombosis, memar yang tidak biasa, iskemik akral atau eritromelalgia, aquagenic pruritus, splenomegaly, leukositosis, trombositosis, dan basofilia.



Gambar 2. Algoritma tata laksana polisitemia vera¹⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(5):297-302.
2. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130(2):174-95.
3. Tefferi A. Clinical manifestation and diagnosis of polycythemia vera. Waltham: Uptodate; 2019.
4. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ.* 2013;347:f6667.
5. Maffioli M, Mora B, Passamonti F. Polycythemia vera: from new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15(9):700-7.
6. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2019;98(5):1071-82.
7. Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(2):12.
8. Tefferi A. Diagnostic approach to the patient with polycythemia. Waltham: Uptodate; 2019.
9. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):451-8.
10. Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev.* 2015;29(4):215-21.
11. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus.* 2014;12(Suppl 1):s75-83.
12. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood.* 2019;134(4):341-52.
13. Tefferi A. Prognosis and treatment of polycythemia vera. Waltham: Uptodate; 2018.
14. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood.* 2014;124(22):3212-20.
15. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):3.