

Hyperviscosity In Cyanotic Congenital Heart Disease

Febtusia Puspitasari, Ganesya M Harimurti

Departement of Cardiology and
Vascular Medicine, Faculty of Medicine,
University of Indonesia National
Cardiovascular Center "Harapan
Kita", Jakarta, Indonesia

Increased whole blood viscosity in adults with cyanotic congenital heart disease (CCHD) is an unavoidable result of secondary erythropoiesis and it showed a significant bleeding tendency. The most frequently disturbance of hemostasis are thrombocytopenia and defective platelet aggregation. Acute phlebotomy without volume replacement in patients with hypoxic polycythemia may result in vascular collapse, cyanotic spells, cerebral vascular accidents (CVA), or seizures and repeated phlebotomies may also increase the risk of a CVA by causing chronic iron deficiency.

(J Kardiol Indones. 2010; 31: 41-47.)

Keywords: cyanotic congenital heart disease (CCHD), hyperviscosity, thrombocytopenia

Hiperviskositas Pada Penyakit Jantung Bawaan (PJB) Sianotik

Febtusia Puspitasari, Ganesya M Harimurti

Peningkatan viskositas darah pada pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan sianotik merupakan hasil yang tidak dapat dihindari dari eritropoiesis sekunder, dan tendensi untuk terjadinya perdarahan. Gangguan hemostasis yang paling sering adalah trombositopenia dan gangguan agregasi trombosit. Tindakan flebotomi yang sering dilakukan pada pasien sianotik jika dilakukan cepat dan tanpa disertai pemberian cairan pengganti akan menyebabkan pembuluh darah kolaps, spel sianotik, kerusakan pembuluh darah serebral ataupun kejang dan flebotomi berulang juga akan meningkatkan risiko tersebut dengan menyebabkan defisiensi besi yang kronik.

(J Kardiol Indones. 2010; 31: 41-47.)

Kata kunci: penyakit jantung congenital sianotik, hiperviskositas, trombositopenia

Telah diketahui sejak lama pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan (PJB) sianotik yang tidak menjalani operasi korektif akan mengalami keadaan polisitemia berat serta berbagai gangguan hemostasis antara lain trombositopenia, pemendekan waktu hidup trombosit, gangguan agregasi trombosit, defisiensi factor pembekuan seperti faktor von Willebrand dan peningkatan vaskularitas akibat pelepasan *nitric oxide* atau prostasiklin dari endothelium yang dipicu oleh *shear stress* yang tinggi akibat hiperviskositas. Pasien dengan PJB sianotik lebih sering mengalami thrombosis dan infark organ akibat keadaan hiperviskositas terutama yang disertai defisiensi besi relatif.^{1,2}

Hiperviskositas

Hiperviskositas adalah berbagai keadaan dimana terjadi peningkatan viskositas darah ditandai dengan peningkatan hematokrit (Ht) atau peningkatan kadar komponen plasma yang bersirkulasi.¹ Sedangkan sindrom hiperviskositas adalah kumpulan gejala yang dipicu oleh peningkatan viskositas darah. Gejala tersebut antara lain perdaraha spontan dari membrane mukus, gejala neurologis mulai dari sakit kepala dan vertigo hingga kejang sampai koma.¹ Polisitemia adalah peningkatan nilai hemoglobin (Hb) dan hematokrit, yang mencerminkan rasio massa sel darah merah dengan volume plasma. Polisitemia atau eritrositosis murni menunjukkan peningkatan konsentrasi sel darah merah (SDM) terjadi pada penyakit sumsum tulang yang disebut polisitemia vera (PV) yang sangat jarang pada anak-anak, sedangkan polisitemia yang lebih sering terjadi adalah polisitemia relatif akibat hipoksia kronik ataupun tumor *erythropoietin-secreting*,

Alamat Korespondensi:

dr. Febtusia Puspitasari, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta, Jl S Parman Kav 87 Jakarta I 1420. E-mail: febtu@yahoo.com

massa sel darah merah tidak meningkat tetapi volume plasma menurun. Diagnosis polisitemia dilakukan dengan pengukuran massa sel darah merah dengan radionukleotida.³

Patofisiologi terjadinya eritrositosis sekunder akibat PJB sianotik beda dengan eritrositosis primer akibat polisitemia vera (PV). Pada PV kadar serum eritropoetin biasanya rendah/normal dan progenitor eritroid bisa berproliferasi in vitro saat eritropoetin tidak terbentuk.^{1,2} Sedangkan eritrositosis sekunder akibat PJB sianotik adalah respon fisiologis akibat hipoksemia kronik jaringan, akan merangsang eritropoiesis sumsum tulang. Kadar oksigen arterial yang rendah akan menstimulasi sumsum tulang melalui pelepasan eritropoetin di ginjal akan meningkatkan produksi sel darah merah sehingga terjadi peningkatan massa sel darah merah, Ht dan viskositas darah.^{4,5} Peningkatan sel darah merah yang bersirkulasi sebenarnya merupakan respon kompensasi untuk meningkatkan transport oksigen ke jaringan agar suplai oksigen ke jaringan adekuat.⁶ namun peningkatan viskositas serum ini malah akan mengurangi kecepatan aliran darah dan perfusi ke jaringan serta gangguan penghantaran oksigen ke jaringan, sehingga akan muncul gejala seperti sakit kepala, gangguan penglihatan, kehilangan konsentrasi, parestesia, kelemahan otot dan lemas.^{2,7} Respon polisitemia dengan terjadinya peningkatan kapasitas pembawa oksigen akan bermanfaat pada anak sianotik, namun saat hematokrit mencapai kadar 65% atau lebih peningkatan tajam viskositas darah terjadi dan respon polisitemik menjadi tidak menguntungkan, terutama bila terdapat gagal jantung kongestif.^{3,4}

Konsekuensi mayor hiperviskositas adalah thrombosis dengan manifestasi gangguan cerebrovaskular, infark miokard maupun kejadian trombotik lainnya. Gangguan hemostasis sering muncul pada pasien dengan sianosis berat dan polisitemia misalnya trombositopenia, gangguan agregasi trombosit, pemanjangan waktu protrombin dan waktu partial tromboplastin serta rendahnya kadar fibrinogen dan faktor V dan VII.^{8,12}

Kadar Hb sangat dipengaruhi adanya sianosis. Normalnya penurunan Hb 2 g/100 mL akan terlihat di vena sehingga penambahan penurunan Hb 3 g/100ml dlm darah arteri akan memperlihatkan klinis sianosis. Pada orang normal dengan Hb 15 g/100 mL sianosis akan terlihat bila saturasi oksigen turun dibawah 80%. Sianosis akan terlihat pada kadar saturasi oksigen tinggi pada pasien polisitemia dan

saturasi oksigen akan rendah pada pasien PJB sianotik yang anemia. Pasien dengan anemia berat (mis Hb 6 g/dl) sianosis tidak akan terlihat hingga saturasi oksigen arterial turun hingga 50%.^{3,4}

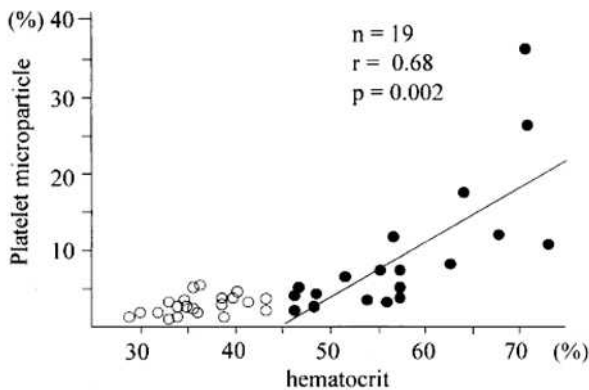
Defisiensi Besi

Pasien dengan PJB sianotik dan eritrositosis sekunder dibagi 2 group : eritrositosis stabil kompensasi dengan persediaan besi atau ferrum yang adekuat dan tidak adanya/sedikit gejala hiperviskositas dan group eritrositosis dekompensasi dengan disertai defisiensi Fe (besi) dan bentuk eritrosit yang mikrositik, termasuk pasien yang menjalani flebotomi berulang. Eritrosit mikrositik adalah dimana eritrosit mengalami cacat bentuk dan menjadi kaku dan resisten terhadap *shear stress* yang tinggi dalam mikrosirkulasi, sehingga akan meningkatkan resiko gejala hiperviskositas pada pasien dewasa dan anak dengan PJB sianotik dan eritrositosis sekunder.⁵ Dehidrasi dan defisiensi dapat mencetus terjadinya gejala hiperviskositas sehingga harus dikoreksi sebelum dilakukan flebotomi pada PJB sianotik dengan kadar Ht > 65% karena bila tidak dapat menyebabkan penurunan aliran darah sistemik yang tiba-tiba sehingga meningkatkan resiko gejala stroke trombotik yang tiba-tiba.⁸

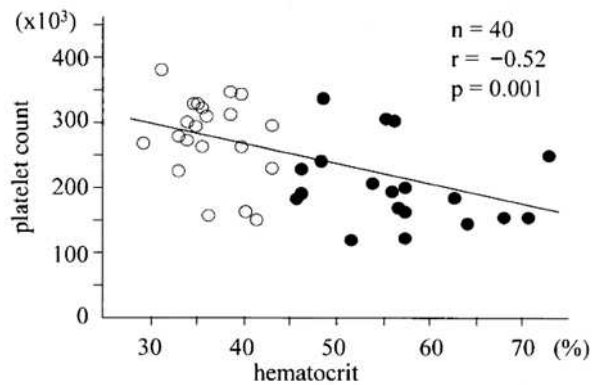
Defisiensi besi adalah spectrum yang secara ekstrim akan mengurangi batas produksi hemoglobin. Faktor yang mempengaruhi viskositas darah antara lain hematokrit dan juga fibrinogen, melalui bentuk ikatan temporer yang memfasilitasi agregasi sel darah merah, yang tergantung pada formasi Rouleaux.^{7,10} Pada penelitian Broberg dkk. terlihat hubungan yang bermakna antara defisiensi Fe dengan agregasi sel darah merah yang rendah (*low shear*) namun tidak signifikan dengan kadar fibrinogen yang rendah. Broberg dkk juga menunjukkan hubungan kurva disosiasi Hb-oksigen yang bergeser ke kanan pada pasien dengan defisiensi Fe dan menunjukkan korelasi yang signifikan antara gejala-gejala hiperviskositas dengan Hb, Ht, saturasi oksigen, viskositas darah atau fungsi aerobik.^{10,11}

Mikropartikel Trombosit

Mikropartikel trombosit (*platelet-derived microparticles*) adalah suatu variable yang sensitive dari aktivasi trombosit, terbentuk dari membrane permukaan trombosit dengan proses pengelupasan (*shedding*)



Gambar 1. Hubungan antara MP dan Ht, terdapat korelasi yang signifikan antara MP dan Ht pada kelompok PJB sianotik. Peningkatan MP terlihat pada nilai Ht diatas 60% pada kelompok PJB sianotik. Lingkaran hitam_ kelompok PJB sianotik, lingkaran putih_ PJB asiantik. (Dikutip dari kepustakaan no. 1)



Gambar 2. Hubungan antara jumlah trombosit dan Ht, terdapat korelasi negative yang signifikan antara jumlah trombosit dan Ht. lingkaran hitam_ kelompok PJB sianotik, lingkaran putih_ kelompok PJB asiantik. (Dikutip dari kepustakaan no. 1)

eksositik dengan agonis seperti thrombin dan kolagen.¹ Trombositopenia dan supresi agregasi trombosit telah diketahui sebagai factor yang mendasari terjadinya perdarahan pada pasien dengan PJB sianotik dan sindroma Eisenmenger. Jumlah trombosit berbanding terbalik dengan nilai Ht.¹ Penelitian Horigome dkk menyatakan hubungan yang signifikan antara jumlah mikropartikel trombosit (MP) dan nilai Ht. Produksi MP meningkat tajam pada kadar Ht diatas 60-65%. Peningkatan produksi MP mungkin berhubungan dengan aktivasi trombosit yang dirangsang oleh *shear stress* yang tinggi pada hiperviskositas darah, yang pernah dibuktikan pada pasien dewasa dengan penyakit jantung koroner stenosis vascular akan membuat aliran turbulensi dan *shear stress* tinggi pada permukaan trombosit menyebabkan overproduksi MP. Horigome dkk juga menyatakan MP akan menurun setelah flebotomi berhubungan dengan berkurangnya Ht.^{1,15}

Horigome dkk menyatakan bahwa nilai rata-rata Ht dan MCV pada kelompok PJB sianotik pada kelompok PJB sianotik lenih tinggi dari kelompok PJB asiantik, tapi nilai MPV dan d-Dimer tidak berbeda antara dua kelompok tersebut. Jumlah trombosit dan agregasi trombosit berbanding terbalik dengan nilai Ht.^{1,12}

Flebotomi

Tindakan flebotomi yang sering kita lakukan pada pasien PJB sianotik dengan adanya polisitemia yang

berat, ternyata membawa pengaruh buruk bagi pasien itu sendiri, karena flebotomi yang berulang akan menyebabkan terjadinya defisiensi Fe. Flebotomi berulang pada pasien PJB sianotik dan eritrositosis sekunder bisa meningkatkan resiko kerusakan cerebrovaskular dengan menyebabkan defisiensi besi kronik yang memicu mikrositosis dan meningkatkan viskositas darah. Penjelasan teoritis untuk ini adalah defisiensi besi akan meningkatkan viskositas dan gangguan aliran darah serebral, karena abnormalitas factor pembekuan terjadi pada keadaan sianosis, pasien sianotik berat akan lebih sering dilakukan flebotomi yang agresif dan oksigenasi cerebral yang buruk bisa merupakan sekunder dari kadar Hb yang rendah dan transport oksigen sistemik yang turun. Flebotomi akut tanpa diberikan cairan pengganti (*volume replacement*) akan menyebabkan kolapsnya pembuluh darah, spel sianotik, kejang dan kerusakan serebrovaskular akibat pengurangan yang tiba-tiba dari volume darah dan aliran darah sistemik. Perubahan tersebut akan mempengaruhi nilai Ht dan volume sel darah merah sehingga akan mempengaruhi perubahan yang signifikan pada viskositas darah, tekanan vena sentral, resistensi pembuluh darah sistemik, aliran darah sistemik, isi sekuncup dan jumlah penghantaran oksigen ke seluruh tubuh oleh sirkulasi sistemik (transport oksigen sistemik).^{8,13,22}

Tindakan flebotomi harus disertai dengan pemberian cairan pengganti volume (*volume replacement*) dan isovolemik venaseksi (*sovolumic vensectioni*)

direkomendasikan dengan infus simultan cairan saline 0.9% ataupun koloid seperti plasma maupun albumin 5%.^{4,8,15} Rekomendasi flebotomi atau veneseksi (*venesection*) pada pasien dewasa dengan PJB sianotik adalah²² :

Gejala	Tindakan
Hiperviskositas dengan tanpa gejala	Bukan indikasi veneseksi
Hiperviskositas dengan gejala	
• Hematokrit 65, tanpa tanda dehidrasi	Veneseksi isovolumik (400-500 mL)
• Hematokrit 60-65, tanpa defisiensi Fe	Veneseksi isovolumik (400-500 mL)
• Hematokrit 65, dengan defisiensi Fe	Preparat Fe dosis kecil (ferrous sulfat 200 mg sekali sehari) dengan monitor ketat nilai hematokrit

Trombositopenia

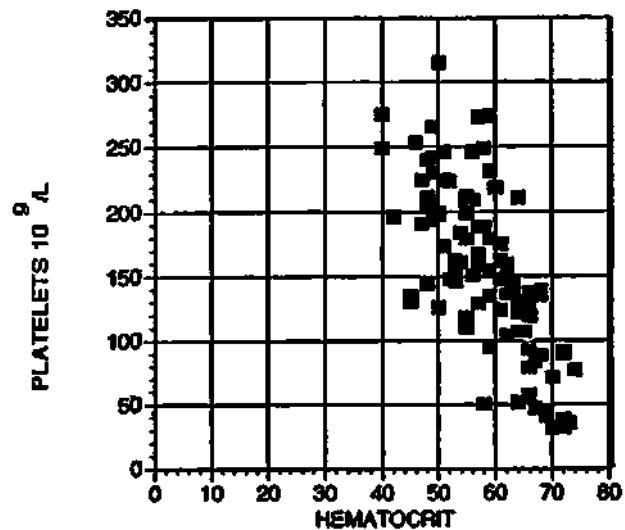
Trombositopenia sering ditemukan pada pasien PJB sianotik. Terdapat hubungan langsung antara saturasi oksigen dengan trombositopenia dan hubungan terbalik dengan hemoglobin terutama setelah usia 3 tahun. Derajat sianosis dan polisitemia menentukan adanya trombositopenia. Trombositopenia yang terjadi jarang yang berat, tidak disebabkan oleh keadaan *disseminated intravascular coagulation (DIC)*, kecuali kasus tertentu. Kelainan trombosit pada pasien dengan PJB sianotik terganggu secara kuantitatif dan kualitatif, perdarahan spontan jarang terjadi tetapi perdarahan akibat injuri dan operasi bisa berat. Penanganan trombositopenia adalah mengkoreksi polisitemia dan hipoksia maka jumlah dan fungsi trombosit akan kembali normal. Transfusi trombosit jarang diperlukan. Kortikosteroid dan terapi immunoglobulin intravena tidak terlalu membantu. Empat mekanisme patogenetik trombositopenia yang bertanggung jawab pada PJB sianotik antara lain¹⁸ :

- Produksi trombosit yang menurun
- Produksi megakariosit yang menurun
- Destruksi trombosit yang meningkat
- Aktivasi trombosit yang meningkat

Pathogenesis trombositopenia pada PJB sianotik menggambarkan shunt kanan ke kiri, dari vena sistemik ke sirkulasi arterial sistemik sehingga mengelilingi paru dan menurunkan jumlah produksi trombosit pada jaringan pulmonal. Normalnya trombosit terbentuk dari megakariosit di sumsum tulang yang merupakan

sel precursor khusus dari hematopoetik pleuripotensial progenitor yang fungsi utamanya memproduksi trombosit dan melepaskannya ke sirkulasi. Namun hal ini berbeda pada PJB sianotik.^{17,21}

Pada penelitian Lill dkk menemukan transmigrasi seluruh megakariosit melewati sawar sumsum darah melalui endothelial diidentifikasi pada kelinci dengan mikroskop electron.¹⁸ Reseptor chemokine diduga mencegah megakariosit yang tidak matang di sumsum tulang sedangkan megakariosit yang matang dapat memasuki sirkulasi vena sistemik. Sekitar 250.000 megakariosit mencapai pembuluh darah paru dalam beberapa jam dan jumlah trombosit akan lebih tinggi pada vena pulmonal daripada di arteri pulmonal, membuktikan bahwa sirkulasi pulmonal adalah tempat utama pembentukan trombosit. Megakariosit yang berkumpul di dalam kapiler pembuluh darah jari tangan dan periosteum akan melepaskan *platelet-derived growth factor* dan *transforming growth factor*, sitokin dan mitogen sehingga terjadi jari tabuh atau *clubbing fingers* dan osteoartropati hipertrofik. Megakariosit yang terkumpul dalam kapiler pembuluh darah glomerulus juga akan melepaskan sitokin dan mitogen dan menyebabkan abnormalitas glomerulus nonvascular pada PJB sianotik. Trombositopenia pada PJB sianotik akan dimulai dengan jumlah trombosit normal yang sedikit menurun dan diakhiri dengan keadaan trombositopenia.^{16,17,18}



Gambar 3. Jumlah trombosit versus nilai hematokrit pada PJB sianotik. (Dikutip dari kepastakaan no. 18)

Terdapat hubungan terbalik antara jumlah trombosit dengan besarnya shunt kanan ke kiri pada PJB sianotik yang ditandai dengan Ht dan saturasi oksigen arterial sistemik, dimana semakin besar shunt kanan ke kiri, semakin rendah saturasi oksigen arterial sistemik akan semakin tinggi nilai hematokrit (Ht) dan semakin rendah jumlah trombosit. Seperti terlihat dalam gambar 3.²¹

Penelitian Lill dkk tersebut mempunyai dampak potensial terhadap penatalaksanaan pasien dengan PJB sianotik. Perdarahan yang terjadi pada trombositopenia dapat diterapi dengan transfusi trombosit, dan respon jumlah trombosit pada trombositopenik terhadap flebotomi mempunyai implikasi terapeutik. Jumlah trombosit akan meningkat secara dramatis dalam beberapa jam setelah flebotomi, terutama bila hematokrit diatas 65%. Mekanisme yang mendasari peningkatan tersebut masih belum diketahui, namun diduga pelepasan trombosit dari reservoir merupakan respon terhadap stimulus pertumbuhan hematopoietik sitokin (*hematopoietic cytokine growth stimulus*). Apapun mekanismenya respon tersebut dapat digunakan sebagai keuntungan terapi dengan menggunakan flebotomi preoperative pada pasien dengan PJB sianotik dengan trombositopenia.^{17,18,19}

Kesimpulan

- Hiperviskositas adalah berbagai keadaan dimana terdapat peningkatan viskositas darah
- Eritrositosis sekunder akibat PJB sianotik adalah respon fisiologis jaringan yang hipoksia dengan peningkatan kadar serum eritropoietin, stimulasi eritropoiesis sumsum tulang yang menyebabkan peningkatan massa sel darah merah, hematokrit dan viskositas seluruh komponen darah.
- Flebotomi berulang pada pasien PJB sianotik dan eritrositosis sekunder akan meningkatkan resiko terjadinya kerusakan cerebrovaskular karena menyebabkan defisiensi besi kronik, yang dapat menimbulkan mikrositosis dan peninmgkatan viskositas darah.
- Reduksi sel darah merah dan penggantian volume dengan plasma atau albumin 5% (eritroferesis) akan menurunkan gangguan koagulasi.
- Empat mekanisme patogenetik terjadinya trombositopenia pada PJB sianotik : penurunan produksi trombosit, penurunan produksi megakaryosit, peningkatan destruksi trombosit

dan peningkatan aktivasi trombosit

- Transfusi trombosit dapat diberikan bila terdapat perdarahan yang menyertai adanya trombositopenia pada PJB sianotik.

Daftar Pustaka

1. Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, Nagasawa T, Overproduction of Platelet Microparticles in Cyanotic Congenital Heart Disease With Polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1072–7.
2. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Blood Viscosity and its Relationship to Iron Deficiency, Symptoms, and Exercise Capacity in Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 356–65.
3. Park, Myung K. Mosby, Elsevier. Pathophysiology of Cyanotic Congenital Heart Defects. 5th ed.2008: chapter 11.
4. Modi P, Suleiman MS, Reeves DO, Basal Metabolic State of Hearts of Patients With Congenital Heart Disease: The Effects of Cyanosis, Age, and Pathology. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1710–6
5. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic Congenital Heart Disease (CCHD) with Symptomatic Erythrocytosis. *J Gen Intern Med*. 2007;22: 1775-7.
6. Rosenthal A, Nathan DG, Marty AT, dkk. Acute hemodynamic effects of red cell volume reduction in polycythemia of cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1990;42:297–307.
7. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1954–9.
8. Shibata J, Hasegawa J, Siemens HJ. Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0.85: functional consequences of erythrocytosis. *Blood*. 2003;101: 4416-22.
9. Replogle RL, Meiselman HJ, Merrill EW: Clinical implications of blood rheology studies. *Circulation*. 1997; 36: 148.
10. Craig S. Broberg, Bridget E. Bax, Darlington O. Okonko Blood Viscosity and its Relationship to Iron Deficiency, Symptoms, and Exercise Capacity in Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 356–65.
11. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation*. 2001;104: 2704–9.
12. Territo MC, Rosove MH. Cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:320–2.
13. Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, dkk. High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles. *Blood*. 1996; 88: 3456–64.

14. Adatia I, Barrow SE, Stratton P, Ritter JM, Haworth SG. Abnormalities in the biosynthesis of thromboxane A₂ and prostacyclin in children with cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J*. 1993; 69: 179–82.
15. Olgun N, Uysal KM, Irken G, dkk. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr Jpn*. 1997; 39: 566–9.
16. Michelson AD, Barnard MR, Hechtman HB, dkk. In vivo tracking of platelets: circulating degranulated platelets rapidly lose surface P-selectin but continue to circulate and function. *Proc Natl Acad Sci*. 1996; 93:1877–82.
17. Holme PA, Orvim U, Hamers MJAG, dkk. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:646–531.
18. Lill MC, Perloff JC, Child JS. Pathogenesis of Thrombocytopenia in Cyanotic Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 254 –8.
19. Ueber AL. Capillare embolie von riesenkernhaltigen zellen. *Arch. Pathol Anat Physiol*. 1983;134:11–4.
20. Michelson AD, ed. Platelets. New York: Academic Press, *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2002; 21–32.
21. Behnke O, Forer A. From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the blood stream. *Eur J Hematol*. 1998; 60: 3–24.
22. Thorne SA. Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 1998; 79: 315-6.