

Kelainan Hemostasis pada Leukemia

Zelly Dia Rofinda

Abstrak

Latar belakang: Leukemia adalah penyakit keganasan pada jaringan hematopoietik yang ditandai dengan penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel darah abnormal atau sel leukemik. Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan yang disebabkan oleh berbagai kelainan hemostasis.

Kelainan hemostasis yang dapat terjadi pada leukemia berupa trombositopenia, disfungsi trombosit, koagulasi intravaskuler diseminata, defek protein koagulasi, fibrinolisis primer dan trombosis. Patogenesis dan patofisiologi kelainan hemostasis pada leukemia tersebut terjadi dengan berbagai mekanisme.

Kata kunci: leukemia, kelainan hemostasis

Abstract

Background: Abstract Leukemia is a malignancy of hematopoietic tissue which is characterized by substituted of bone marrow element with abnormal blood cell or leukemic cell. One of clinical manifestation of leukemia is bleeding that is caused by several hemostasis disorders. Hemostasis disorders in leukemia such as thrombocytopenia, platelet dysfunction, disseminated intravascular coagulation, coagulation protein defect, primary fibrinolysis and thrombosis. Pathogenesis and pathophysiology of thus hemostasis disorders in leukemia occur with different mechanism.

Keywords: leukemia, hemostasis disorder

Afiliasi penulis : Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unand
Korespondensi: Bagian Patologi Klinik FK Unand
Korespondensi : Zelly Dia Rofinda, Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unand
 Korespondensi: Bagian Patologi Klinik FK Unand
 zelly_diarofinda@yahoo.com Telp: 0751 - 841514

Pendahuluan

Leukemia adalah penyakit keganasan pada jaringan hematopoietik yang ditandai dengan penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel darah abnormal atau sel leukemik. Hal ini disebabkan oleh proliferasi tidak terkontrol dari klon sel darah immatur yang berasal dari sel induk hematopoietik. Sel leukemik tersebut juga ditemukan dalam darah perifer dan sering menginvasi jaringan retikuloendotelial seperti limpa, hati dan kelenjar limfe.¹⁻³

Leukemia diklasifikasikan berdasarkan tipe sel, baik menurut maturitas sel maupun turunan sel. Berdasarkan maturitas sel, leukemia dibedakan atas akut dan kronik. Jika sel ganas tersebut sebagian besar immatur (blast) maka leukemia diklasifikasikan akut, sedangkan jika yang dominan adalah sel matur maka diklasifikasikan sebagai leukemia kronik. Berdasarkan turunan sel, leukemia diklasifikasikan atas leukemia mieloid dan leukemia limfoid. Kelompok leukemia mieloid meliputi granulositik, monositik, megakariositik dan eritrositik.²

Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan. Manifestasi perdarahan yang paling sering ditemukan berupa petekie, purpura atau ekimosis, yang terjadi pada 40 – 70% penderita leukemia akut pada saat didiagnosis. Lokasi perdarahan yang paling sering adalah pada kulit, mata, membran mukosa hidung, ginggiva dan saluran cerna. Perdarahan yang mengancam jiwa biasanya terjadi pada saluran cerna dan sistem saraf pusat, selain itu juga pada paru, uterus dan ovarium.⁴ Manifestasi perdarahan ini muncul sebagai akibat dari berbagai kelainan hemostasis.^{4,5}

Perdarahan yang mengancam jiwa lebih sering terjadi pada leukemia akut dan merupakan masalah yang serius. Perdarahan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada leukemia akut terutama pada leukemia mielositik akut dengan diferensiasi monositik dan leukemia promielositik akut.⁶ Komplikasi perdarahan mengakibatkan mortalitas 7 – 10% pada pasien leukemia akut yang terjadi dalam beberapa hari atau minggu pertama setelah diagnosis.^{7,8}

Leukemia yang paling sering dihubungkan dengan perdarahan yang mengancam jiwa adalah Leukemia Promielositik Akut (AML-M3 atau APL) yaitu suatu subtype leukemia mielositik akut yang ditandai dengan translokasi resiprokal kromosom 15 dan 17⁽⁹⁾. Pada Leukemia Promielositik Akut, hampir 30% kematian dini diakibatkan oleh komplikasi perdarahan.¹⁰ Perdarahan yang terjadi pada Leukemia Promielositik Akut tersebut dihubungkan dengan koagulasi intravaskuler diseminata, hiperfibrinolisis dan aktifitas protease non-spesifik.^{11,12}

Penyebab tersering perdarahan pada leukemia adalah trombositopenia⁽²⁾. Berkurangnya jumlah trombosit pada leukemia biasanya merupakan akibat dari infiltrasi ke sumsum tulang atau kemoterapi, namun bisa juga karena koagulasi intravaskuler diseminata, proses imunologis dan hipersplenisme sekunder terhadap pembesaran limpa. Selain trombositopenia, perdarahan dapat juga akibat disfungsi trombosit, kelainan hepar dan fibrinolisis.⁴

Koagulasi intravaskuler diseminata (KID) sering dilaporkan pada leukemia akut yang disebabkan oleh pelepasan material prokoagulan dari blast sel leukemik. Leukemia akut yang sering dihubungkan dengan KID yaitu Leukemia Promielositik Akut (AML-M3), diikuti dengan Leukemia Mielomonositik Akut (AML-M4) dan Leukemia Mieloblastik Akut (AML-M1 dan M2) serta Leukemia Limfositik Akut (ALL).^{2,13,14} Pada leukemia kronik, KID

lebih sering terjadi pada Leukemia Mielositik Kronik daripada Leukemia Limfositik Kronik.¹⁴

Kelainan hemostasis lain yang juga dapat terjadi pada leukemia adalah trombosis ataupun tromboemboli. Trombosis dapat merupakan salah satu gejala yang ditemukan saat diagnosis yaitu pada leukemia promielositik akut (AML-M3) 9,6%; pada AML non-M3 3,2% dan pada ALL 1,4%.¹⁵ Patogenesis keadaan protrombotik pada leukemia sangat kompleks dan melibatkan berbagai mekanisme seperti aktivasi koagulasi oleh substansi prokoagulan yang dilepaskan sel leukemik, kegagalan jalur fibrinolitik dan perubahan endotel.^{15,16}

Tinjauan kepustakaan ini akan membahas mengenai berbagai kelainan hemostasis yang dapat terjadi pada leukemia. Pengetahuan mengenai patogenesis dan patofisiologi kelainan hemostasis pada leukemia ini sangat penting agar pengelolaan pasien dapat dilakukan secara optimal.

Kelainan Hemostasis Pada Leukemia

Trombositopenia

Trombosit harus dalam jumlah yang adekuat untuk mempertahankan hemostasis normal. Pada keadaan normal jumlah trombosit darah berkisar 150.000 – 400.000/mm³. Trombositopenia adalah istilah untuk jumlah trombosit yang kurang dari nilai normal tersebut. Trombositopenia biasanya tidak mempunyai manifestasi klinis hingga jumlah trombosit 100.000/mm³, bahkan hingga 50.000/mm³ sekalipun. Perdarahan spontan biasanya baru terlihat pada jumlah trombosit < 20.000/mm³.¹⁷

Perdarahan akibat trombositopenia merupakan komplikasi paling sering dari leukemia akut. Gaydos et al. (1962) yang pertama kali melaporkan adanya hubungan antara perdarahan dengan jumlah trombosit pada leukemia akut.¹⁸ Manifestasi perdarahan akibat trombositopenia dapat berupa petekie atau purpura, epistaksis, perdarahan gusi, perdarahan saluran cerna, menorrhagi hingga perdarahan otak. Weber et al. (2006) melaporkan berbagai tingkat perdarahan yang terjadi pada 58,4% pasien leukemia mielositik akut akibat trombositopenia.¹⁹

Berkurangnya jumlah trombosit pada leukemia akut biasanya merupakan akibat infiltrasi sumsum tulang atau kemoterapi, selain itu dapat juga disebabkan oleh beberapa faktor lain seperti koagulasi intravaskuler diseminata, proses imunologis dan hipersplenisme sekunder terhadap pembesaran limpa. Trombositopenia yang terjadi bervariasi dan hampir selalu ditemukan pada saat leukemia didiagnosis.⁴

Proses infiltrasi di sumsum tulang mengakibatkan sumsum tulang dipenuhi oleh sel leukemik sehingga terjadi penurunan jumlah megakariosit yang berakibat menurunnya produksi trombosit. Kemoterapi pada leukemia dapat menyebabkan kerusakan langsung sumsum tulang sehingga juga akan menyebabkan berkurangnya produksi trombosit.

Koagulasi intravaskuler diseminata yang sering terjadi pada leukemia akut terutama leukemia promielositik akut mengakibatkan trombosit banyak terpakai dalam proses koagulasi. Konsumsi trombosit yang berlebihan ini juga menyebabkan terjadinya trombositopenia.⁴

Trombositopenia akibat purpura trombositopenik imunologik ditemukan pada 2% pasien leukemia limfositik kronik^(20,21). Hal ini dihubungkan dengan terbentuknya autoantibodi

terhadap trombosit sehingga berakibat destruksi trombosit.^{22,23} Produksi autoantibodi bersamaan dengan infiltrasi sel leukemik di sumsum tulang dan hipersplenisme menyebabkan semakin berkurangnya jumlah trombosit.²³

Penderita leukemia akut yang sedang dalam pengobatan, sering memerlukan transfusi trombosit berulang kali. Keadaan ini menimbulkan risiko terjadinya aloimunitisasi sehingga terbentuk aloantibodi yang pada akhirnya dapat menyebabkan penghancuran trombosit. Trombositopenia dapat terjadi satu minggu setelah transfusi darah atau produk darah yang mengandung trombosit. Transfusi trombosit cenderung gagal pada pasien yang membentuk aloantibodi tersebut.^{14,17,24}

Corazza et al (2006) mengevaluasi kadar trombopoietin serum pasien ALL atau AML pada saat diagnosis⁽²⁵⁾. Peningkatan kadar trombopoietin serum yang adekuat dalam merespon trombositopenia terdapat pada pasien ALL. Pada pasien AML, kadar trombopoietin rendah, tetapi segera meningkat hingga kadar yang diharapkan selama induksi kemoterapi begitu sel blast menghilang. Kadar trombopoietin yang inadekuat pada pasien AML tersebut akibat adanya reseptor trombopoietin *c-mpl* pada sel blast mieloid yang bertindak sebagai faktor pertumbuhan untuk sel leukemik mieloid dan menurunkan apoptosis dari sel tersebut.²⁵

Risiko terjadinya perdarahan hebat berbanding terbalik dengan jumlah trombosit. Untuk mencegah risiko perdarahan hebat pada pasien trombositopenia dapat dilakukan dengan transfusi trombosit, tetapi jumlah trombosit optimal sebagai batas transfusi trombosit profilaktik masih diperdebatkan. Jumlah trombosit yang dipakai sebagai batas untuk transfusi trombosit adalah dibawah 20.000/mm³.^{19,26,27}

Penghitungan jumlah trombosit dapat dilakukan secara manual atau dengan alat otomatis. Hitung trombosit dengan alat otomatis dipengaruhi oleh beberapa hal seperti adanya agregat trombosit akibat agregasi spontan, *cold agglutinin* atau partikel debris seperti fragmen eritrosit dan leukosit. Untuk itu penting dilakukan konfirmasi dengan inspeksi pada sediaan hapus darah tepi. Sediaan hapus darah tepi dapat memberikan informasi mengenai ukuran dan morfologi trombosit serta konfirmasi jumlah trombosit. Perkiraan kasar jumlah trombosit dengan evaluasi sediaan hapus darah tepi dalam keadaan normal terdapat kira-kira 10 – 20 trombosit per lapangan imersi (kira-kira satu trombosit per 10 – 20 eritrosit). Jika perlu, hitung trombosit dapat dilakukan dengan hemositometer menggunakan mikroskop fase kontras.²⁸

Disfungsi trombosit

Gangguan fungsi trombosit juga dapat menyebabkan perdarahan meskipun jumlah trombosit tidak begitu rendah. Disfungsi trombosit ini terjadi pada ± 30% pasien leukemia mielositik kronik (LMK). Gangguan fungsi trombosit yang terjadi berupa kelainan agregasi terhadap ADP dan epinefrin, kelainan pelepasan PF3, defisiensi granula- α serta penurunan pelepasan nukleotida adenin yang berasal dari trombosit.^{4,14}

Manifestasi perdarahan yang muncul akibat gangguan fungsi trombosit pada leukemia mielositik kronik dapat berupa perdarahan mukokutan, perdarahan retina dan hematuria. Hal ini disebabkan

oleh berkurang atau tidak adanya agregasi trombosit dalam merespon ADP, epinefrin atau kolagen. Pada pasien ini akan didapatkan waktu perdarahan yang memanjang.¹⁷

Patogenesis kelainan fungsi trombosit yang ditemukan pada leukemia ini masih belum jelas. Beberapa faktor diduga sebagai penyebab perubahan fungsional dari trombosit seperti kelainan interaksi hemostasis di sirkulasi pada saat aktivasi dan reaksi pelepasan trombosit. Kemungkinan lain adalah kelainan produksi trombosit yang primernya merupakan gangguan struktur dan fungsi megakariosit.¹⁴

Transfusi trombosit harus diberikan pada disfungsi trombosit meskipun jumlah trombositnya normal. Sitaferesis trombosit dapat mengurangi perdarahan bila disfungsi trombosit berhubungan dengan trombositosis yaitu jumlah trombosit > 700.000/mm³.¹⁴

Metode yang dapat digunakan untuk menilai fungsi trombosit yaitu waktu perdarahan, tes agregasi trombosit dan *automated functional analyzers*. Waktu perdarahan cara Ivy adalah tes fungsi trombosit sederhana dengan mengukur lama waktu perdarahan pasien setelah dilakukan insisi kecil pada kulit. Pemeriksaan ini banyak mempunyai keterbatasan diantaranya reproduibilitas rendah, sensitifitas masih dipertanyakan dan tidak cocok untuk pemeriksaan serial serta korelasi yang lemah dengan tendensi perdarahan.²⁹

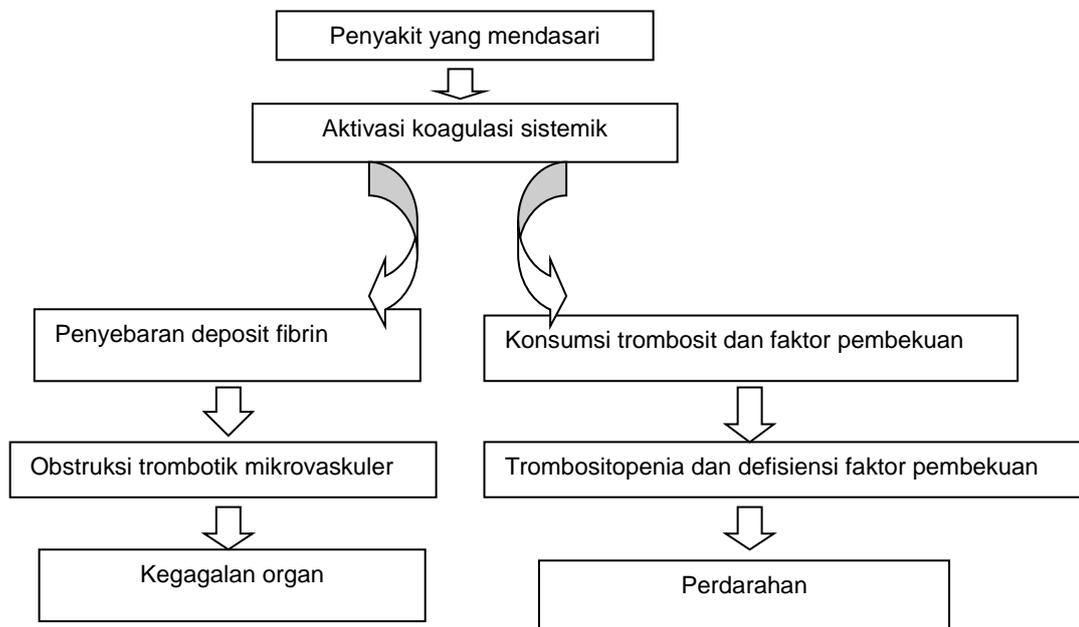
Tes agregasi trombosit adalah mengukur kemampuan trombosit untuk berikatan satu sama lain dan membentuk sumbat hemostatik secara otomatis. Tes ini dapat dilakukan pada *platelet-rich plasma* (PRP) ataupun pada *whole blood*. Bahan penginduksi agregasi yang dapat digunakan yaitu ADP, ristocetin, kolagen dan epinefrin. Tes agregasi trombosit ini dapat dipengaruhi oleh sejumlah variabel seperti

sampel yang hemolisis karena eritrosit juga mengandung ADP, sampel lipemik mengaburkan perubahan pada agregasi trombosit serta trombositopenia membuat evaluasi agregasi trombosit sulit untuk diinterpretasi. Tes ini mempunyai biaya yang mahal dan tidak semua fasilitas kesehatan menyediakannya.^{28,29}

Saat ini, alat otomatis untuk menilai fungsi trombosit yang paling banyak digunakan adalah *Platelet Function Analyzer*. Sistem ini menggunakan membran yang diselubungi dengan kolagen/epinefrin atau kolagen/ADP untuk menstimulasi agregasi trombosit. Sampel darah diambil oleh alat melewati kapiler vakum yang mengaktifkan trombosit secara *shear force*. Waktu hingga terbentuknya sumbat trombosit yang memblok alat itulah yang dicatat. Penggunaan teknik ini semakin meningkat karena waktunya cepat, tidak terlalu mahal dan memberikan informasi klinis yang relevan.^{28,29}

Koagulasi intravaskuler diseminata (KID)

Koagulasi intravaskuler diseminata (KID) adalah suatu sindrom yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskuler sistemik berupa pembentukan dan penyebaran deposit fibrin dalam sirkulasi sehingga menimbulkan trombus mikrovaskuler pada berbagai organ yang dapat mengakibatkan kegagalan multiorgan. Aktivasi koagulasi yang terus berlangsung menyebabkan konsumsi faktor pembekuan dan trombosit secara berlebihan sehingga mengakibatkan komplikasi perdarahan berat. KID bukanlah suatu penyakit tetapi terjadinya sekunder terhadap penyakit lain yang mendasari.^{30,31}



Gambar 1. Mekanisme gambaran klinis koagulasi intravaskuler diseminata⁽³¹⁾.

KID merupakan istilah patofisiologis yang meliputi kejadian trombotik dan perdarahan dalam tubuh yang terjadi secara bersamaan. Istilah ini juga dikenal sebagai *consumption coagulopathy* karena faktor pembekuan dalam plasma terpakai selama proses pembekuan. Selain itu berkurangnya faktor pembekuan juga dapat disebabkan oleh degradasi plasmin akibat hiperfibrinolisis.³²

Leukemia dan keganasan lainnya dihubungkan dengan keadaan hiperkoagulabel yang berisiko tinggi untuk komplikasi trombohemoragik. Komplikasi klinis bervariasi mulai dari trombotik yang bersifat lokal hingga perdarahan berat akibat KID.¹¹

Leukemia akut yang paling sering dihubungkan dengan KID adalah leukemia promielositik akut (AML-M3), diikuti dengan leukemia mielomonositik akut (AML-M4), serta leukemia mieloblastik akut AML-M1 dan AML-M2.^{2,13,14} Pada leukemia limfoblastik akut lebih kurang 10% pasien mengalami KID pada saat diagnosis⁽³³⁾. Leukemia kronik yang lebih sering mengalami KID adalah LMK dibandingkan dengan LLK.¹⁴

Pada leukemia, komplikasi KID terjadi karena dilepaskannya bahan prokoagulan (*thromboplastin-like substances*) dari sel blast. Bahan prokoagulan bersifat seperti faktor jaringan tersebut yang akan membentuk kompleks dengan faktor VIIa sehingga mengaktifkan kaskade koagulasi melalui jalur ekstrinsik yang membentuk fibrin secara sistemik. Koagulasi yang terus berlangsung akan menurunkan kadar antitrombin III plasma yang merupakan inhibitor penting untuk proses koagulasi. Selanjutnya terjadi inhibisi sistem fibrinolitik akibat aktivasi koagulasi yang maksimal. Inhibisi ini disebabkan oleh peningkatan *plasminogen-activator inhibitor tipe 1* (PAI-1) sebagai inhibitor utama untuk sistem fibrinolitik.^{31,32,34}

Dalam menegakkan diagnosis KID sangat penting untuk menilai keseluruhan gambaran klinis, perhatikan kondisi klinis pasien, diagnosis penyakit dasar dan hasil laboratorium. Tidak ada tes laboratorium rutin tunggal yang cukup sensitif dan spesifik untuk diagnosis KID. Marker molekuler untuk aktivasi koagulasi atau pembentukan fibrin mungkin merupakan pemeriksaan yang paling sensitif. Adanya *soluble fibrin* di dalam plasma mempunyai sensitivitas 90 – 100% untuk diagnosis KID, tapi spesifitasnya rendah.^{31,34}

Aktivasi sistem fibrinolitik pada KID dapat diketahui dengan adanya produk degradasi fibrin (FDP) yang dapat dideteksi dengan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) atau dengan aglutinasi lateks yang dapat dilakukan sebagai *bedside-test* secara cepat dalam kasus emergensi. Tetapi tes yang tersedia untuk FDP bereaksi silang dengan produk degradasi fibrinogen sehingga mengacaukan hasil yang tinggi. Spesifitas kadar FDP yang tinggi juga dibatasi oleh beberapa kondisi lain seperti inflamasi dan pembedahan yang juga dapat meningkatkan kadar FDP.^{31,34}

Tes yang secara spesifik untuk mendeteksi hasil degradasi *cross-linked* fibrin adalah D-dimer. Kadar D-dimer meningkat pada KID tetapi juga sulit dibedakan dengan pasien trauma atau pembedahan. Dinamika KID dapat ditentukan dengan mengukur marker aktivasi koagulasi yang dilepaskan saat konversi zimogen faktor koagulasi menjadi protease aktif seperti fragmen F1+2 protrombin.³¹

Pada umumnya tes yang sensitif seperti fragmen F1+2 protrombin tersebut tidak tersedia di laboratorium rumah sakit umum. Meskipun tes tersebut sangat membantu dalam uji klinis atau penelitian lain, tetapi sering tidak dapat dilakukan untuk pemeriksaan rutin. Untuk praktek klinik, diagnosis KID dapat dibuat dengan kombinasi pemeriksaan hitung trombosit, waktu pembekuan APTT dan PT, pengukuran 1 atau 2 faktor pembekuan dan inhibitor (seperti fibrinogen dan antitrombin III) serta tes untuk produk degradasi fibrin (FDP atau D-dimer). Tes koagulasi secara serial lebih membantu dalam menegakkan diagnosis KID daripada hasil tes sekali saja.^{31,34}

Yang paling penting adalah memastikan bahwa pasien yang mengalami KID tidak memiliki kelainan hati atau defisiensi vitamin K yang dapat menyerupai keadaan KID. *Thrombin Time* (TT) tampaknya berguna untuk membedakan kelainan koagulasi karena defisiensi vitamin K dengan KID, karena TT tidak pernah abnormal pada defisiensi vitamin K.⁴

Penanganan KID pada pasien leukemia akut harus dilakukan secara individual. Secara umum pasien leukemia akut dengan KID dapat dilakukan heparinisasi. Perdarahan harus dipantau, begitu juga faktor V dan fibrinogen untuk mengetahui keberhasilan terapi. Heparin tidak boleh dihentikan atau diturunkan dosisnya walaupun perdarahan telah berhenti, karena KID belum benar-benar berakhir sampai terjadi aplasia sumsum tulang. Sebagai tambahan pemakaian heparin, dapat diberikan trombosit untuk mempertahankan jumlah trombosit > 20.000/mm³.⁴

KID dengan trombotik sering ditemukan pada pasien yang mengalami sepsis, terutama yang disebabkan bakteri Gram negatif atau jamur. Bila diagnosis trombotik sudah ditegakkan, maka terapi pilihannya tetap heparin. KID akan diperburuk dengan diberikannya terapi antileukemia, tapi dengan tersedianya *all-trans retinoic acid* (ATRA) untuk penderita leukemia promielositik akut, derajat KID dapat dikurangi.^{4,14}

Pendekatan yang rasional dalam pengobatan pasien leukemia akut dengan KID berat adalah dengan memulai kemoterapi induksi secepat mungkin untuk mengurangi populasi sel-sel leukemia yang diduga menyebabkan KID. Bila terdapat infeksi, maka antibiotika harus diberikan. Selain itu terapi pengganti harus diberikan bila terdapat trombositopenia berat, koagulopati, atau hipofibrinogenemia.^{4,14}

Pada pasien yang mempunyai risiko KID, pemeriksaan hemostasis harus dilakukan setiap hari pada hari-hari pertama kemoterapi. Hipofibrinogenemia (fibrinogen < 100 mg/dl) dapat dikoreksi dengan pemberian *cryoprecipitate*, sedangkan pemanjangan PT dan APTT dapat dikoreksi dengan pemberian *fresh frozen plasma* (FFP).⁴

Defek protein koagulasi

Infiltrasi ke hati sering ditemukan pada leukemia akut, diikuti LLK dan LMK, yang menyebabkan menurunnya sintesis faktor koagulasi yang tergantung vitamin K yaitu faktor II, VII, IX dan X. Dari beberapa penelitian mengenai F V ditemukan penurunannya pada sekitar 18 – 45%. Pada pasien dengan AML-M3 lebih dari 90% pasien mengalami defisiensi faktor V.¹⁴

Penurunan fibrinogen dan faktor pembekuan lainnya pada leukemia akut bisa juga disebabkan oleh KID. Pada KID terjadi konsumsi berlebihan dari faktor pembekuan tersebut. Selain itu keadaan hiperfibrinolisis juga menyebabkan degradasi beberapa faktor pembekuan yang semakin menurunkan kadar faktor pembekuan tersebut di dalam darah.^{30,31}

Tes untuk mendeteksi adanya defek protein koagulasi yaitu dengan pemeriksaan APTT dan PT serta mengukur kadar faktor pembekuan itu sendiri. Untuk gangguan sintesis faktor pembekuan yang tergantung vitamin K akan ditandai dengan pemanjangan PT, sedangkan untuk konsumsi faktor pembekuan yang berlebihan pada KID akan ditandai oleh pemanjangan baik APTT maupun PT. Tes untuk degradasi fibrinogen akibat proses hiperfibrinolisis dapat dideteksi dengan adanya produk degradasi fibrinogen.³⁴

Fibrinolisis primer

Beberapa peneliti menemukan bahwa leukosit pada leukemia akut memiliki aktivitas fibrinolitik yang dapat menyebabkan fibrinolisis primer terutama pada leukemia promielositik akut. Pada fibrinolisis primer, perdarahan disebabkan oleh degradasi faktor pembekuan yang diinduksi plasmin seperti fibrinogen, faktor V dan faktor VIII.¹⁴

Leukemia Promielositik Akut (APL) adalah leukemia yang paling sering dihubungkan dengan perdarahan yang mengancam jiwa akibat fibrinolisis primer. Hal ini disebabkan oleh promielosit abnormal pada leukemia tersebut mensintesis dan mensekresi aktivator plasminogen.³⁵ Selain itu juga karena tingginya ekspresi annexin II pada sel leukemik ini yang dapat meningkatkan produksi plasmin sehingga terjadi degradasi fibrinogen.^{32,36} Plasmin dibentuk dari pertemuan plasminogen dan tPA pada annexin II di permukaan sel. Plasmin yang dibentuk akan dinetralkan oleh inhibitor primernya yaitu α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) yang diproduksi di hati. Begitu dilepaskan, plasmin dengan cepat membentuk kompleks inaktif dengan α_2 -PI yang bersifat reversibel.³⁶

Annexin adalah famili protein membran dan pengikat fosfolipid yang diregulasi oleh kalsium. Annexin mempunyai kemampuan untuk berinteraksi dengan membran sel sehingga dapat mempengaruhi sejumlah peristiwa yang berkaitan dengan membran sel seperti reseptor, efektor, regulator dan mediator sinyal kalsium.³⁷

Annexin II yang diekspresikan pada permukaan sel endotel dan leukosit, berfungsi sebagai reseptor plasminogen dan aktivatornya *tissue plasminogen activator* (tPA). Annexin II bertindak sebagai kofaktor tPA dalam meningkatkan efisiensi pembentukan plasmin. Overekspresi annexin II pada permukaan sel leukemik seperti pada leukemia promielositik akut berkaitan dengan manifestasi klinis perdarahan.³⁶

Fibrinolisis sistemik pada leukemia promielositik akut menyebabkan pemendekan waktu lisis euglobulin dan penurunan kadar α_2 -antiplasmin. Sel leukemik pada leukemia promielositik akut juga mensintesis enzim proteolitik berupa elastase. Elastase mempunyai aktifitas proteolitik dan memecah fibrinogen menjadi produk degradasi fibrinogen⁽³⁵⁾. Pola proteolisis fibrinogen oleh elastase tersebut berbeda dari yang dihasilkan oleh plasmin. Selain itu

elastase granulosit juga dapat menghancurkan dan menginaktivasi faktor IX. Namun saat ini, pemeriksaan terhadap enzim tersebut di dalam plasma sukar dilakukan.⁴

Perubahan sistem fibrinolitik dilaporkan lebih sering pada pasien leukemia akut dibandingkan leukemia kronik. Peranan fibrinolisis dan pengelolannya dalam perdarahan pada keganasan hematologi masih kontroversial. Pemakaian antifibrinolitik, *ϵ -amino caproic acid* atau *tranexamid* dianjurkan bila terjadi fibrinolisis yang berlebihan, tetapi hal ini merupakan kontra indikasi pada pasien dengan KID.^{4,14}

Trombosis

Pada pasien leukemia akut, risiko trombosis tidak dapat diabaikan. Trombosis dapat merupakan salah satu gejala yang ditemukan saat diagnosis yaitu pada leukemia promielositik akut (AML-M3) 9,6%; pada AML non-M3 3,2% dan pada ALL 1,4%. Meskipun insiden trombosis simptomatik saat diagnosis relatif rendah pada pasien ALL, tetapi terdapat peningkatan yang bermakna hingga 10,6% selama pengobatan. Pasien ALL yang mendapat terapi L-asparaginase mengalami peningkatan risiko trombosis 4,9 kali dibandingkan dengan yang tidak.¹⁵

Terapi asparaginase pada ALL menyebabkan insiden komplikasi trombotik berkisar 2,4 – 11,5%. Asparaginase menurunkan biosintesis antitrombin III, protein C dan protein S hepatic. Antitrombin III, protein C dan protein S adalah inhibitor koagulasi sehingga defisiensi protein tersebut menyebabkan terjadinya trombosis.³⁸

Ziegler et al (2005) dalam penelitian kohort terhadap 719 pasien leukemia akut melaporkan manifestasi tromboemboli vena sebanyak 2,1% tanpa ada perbedaan antara AML dan ALL, sedangkan insiden trombosis pada APL sebanyak 6,5%.³⁹

Grace Ku et al (2006) melaporkan insiden kumulatif tromboemboli vena selama 2 tahun pada pasien AML maupun ALL yaitu 3,6%, dimana separoh diantaranya didiagnosis pada 3 bulan pertama perjalanan penyakit.⁴⁰

Patogenesis keadaan protrombotik pada leukemia sangat kompleks dan melibatkan berbagai mekanisme seperti aktivasi koagulasi darah melalui substansi prokoagulan yang dilepas sel leukemik, kegagalan jalur fibrinolitik dan perubahan endotel pada keadaan yang trombogenik.^{15,16}

Tes laboratorium untuk mendeteksi pasien yang dicurigai mengalami tromboemboli adalah D-dimer yang merupakan hasil pemecahan *cross-linked fibrin* oleh plasmin. Pemeriksaan D-dimer dapat dilakukan dengan aglutinasi lateks maupun dengan ELISA.²⁸

Ringkasan

Leukemia adalah penyakit keganasan pada jaringan hematopoietik yang ditandai dengan penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel darah abnormal atau sel leukemik. Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan yang disebabkan oleh berbagai kelainan hemostasis.

Trombositopenia pada leukemia dapat disebabkan oleh infiltrasi sel leukemik di sumsum tulang, kerusakan sumsum tulang oleh kemoterapi, koagulasi intravaskuler diseminata, proses imunologis ataupun karena hipersplenismus sekunder terhadap pembesaran limpa. Gangguan fungsi trombosit sering

terjadi pada leukemia mielositik kronik, patogenesis gangguan fungsi trombosit ini masih belum jelas.

Koagulasi intravaskuler diseminata yang terjadi pada leukemia disebabkan oleh dilepaskannya bahan prokoagulan menyerupai tromboplastin oleh sel leukemik. Defek protein koagulasi pada leukemia dapat disebabkan oleh gangguan sintesis faktor pembekuan yang tergantung vitamin K akibat infiltrasi ke hati dan akibat konsumsi yang berlebihan selama KID.

Fibrinolisis primer pada leukemia promielositik akut disebabkan oleh promielosit abnormal mensintesis dan mensekresi aktivator plasminogen serta tingginya ekspresi annexin II pada sel leukemik tersebut yang meningkatkan produksi plasmin sehingga terjadi degradasi fibrinogen.

Trombosis pada leukemia melibatkan berbagai mekanisme seperti aktivasi koagulasi darah melalui substansi prokoagulan yang dilepas sel leukemik, kegagalan jalur fibrinolitik dan perubahan endotel.

Mengingat adanya manifestasi klinis perdarahan yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada penderita leukemia, maka perlu dipikirkan adanya kelainan hemostasis untuk pengelolaan yang lebih optimal.

Daftar Pustaka

- McKenzie SB. Text book of hematology, 2nd edition. Baltimore: William & Wilkins. 1996;309-417.
- Launder TM, Lawnicki LC, Perkins ML. Introduction to leukemia and the acute leukemias. In: Harmening DM, eds. Clinical hematology and fundamental of hemostasis edition 4. Philadelphia: FA. Davis Company. 2002;272-357.
- Wirawan R. Diagnosis keganasan darah dan sumsum tulang. Dalam: Suryaatmadja, ed. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta: Bagian Patologi Klinik FKUI. 2003;129-150.
- Dalimoenthe NZ. Kelainan hemostasis pada keganasan hematologi. Dalam: Suryaatmadja M, ed. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta: Bagian Patologi Klinik FKUI. 2005;129-148.
- Nand S, Messmore H. Hemostasis in malignancy. *Am J Hematol*. 1990;35(1):45-55.
- Tallman MS. Bleeding in acute leukemia. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(suppl 1):48-49.
- Creutzig U, Ritter J, Budde M, et al. Early death due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia: associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer*. 1987;60:3071-79.
- Verschuur AC. Acute monocytic leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. 2004;1-5.
- Falanga A, Barbui T. Coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):43-51.
- Kwaan HC, Wang J, Boggio LN. Abnormalities in hemostasis in acute promyelocytic leukemia. *Haematol Oncol*. 2002;20(1):33-41.
- Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(6):593-604.
- Falanga A, Rickles FR. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(3):463-82.
- Messmore HL, Wehrmacher WH. Disseminated intravascular coagulation: a primer for primary care physicians. *Postgrad Med*. 2002;111(3):1-8.
- Jagasia HM, Arrowsmith ER. Complications of haematopoietic neoplasms. In: Greer JP, Foersters J, Lukens JN, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Haematology*, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004;1919-43.
- Stefano VD, Sora F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1985-92.
- Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2001;102:V215-24.
- Liles DK, Knupp CL. Quantitative and qualitative platelet disorder and vascular disorders. In: Harmening DM, eds. *Clinical hematology and fundamental of hemostasis edition 4*. Philadelphia: FA. Davis Company. 2002;471-93.
- Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patient with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1962;266:905-909.
- Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;91:1530-37.
- Rozman C, Montserrat E, 1995. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1052-57.
- Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(6):2260-62.
- McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology*. 2001;282-302.
- Holmer LD, Hamoudi W, Bueso-Ramos CE. Chronic leukemia and related lymphoproliferative disorders. In: Harmening DM, eds. *Clinical hematology and fundamental of hemostasis edition 4*. Philadelphia: FA. Davis Company. 2001;301-30.
- Kicker T. Studies on the pathophysiology of posttransfusion purpura. *Blood*. 1986;68:347.
- Corazza F, Hermans C, D'Hondt S, et al. Circulating thrombopoietin as an in vivo growth factor for blast cells in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107:2525-30.
- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1870-5.
- Benjamin RJ, Anderson KC, 2002. What is the proper threshold for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;42(2):163-71.
- Riley RS, Tidwell AR, Williams D, et al. Laboratory evaluation of hemostasis. *Hemostasis*. 2006;1-29.

29. Hassett AC. Platelet function test. *Transfusion Medicine Update*. 2002, Available from: <http://www.txm.org/>.
30. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Eng J Med*. 1999;341(8):586-92.
31. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2004;124:567-76.
32. Bakhshi S, Arya LS. Etiopathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *JAPI*. 2003;51:796-800.
33. Seiter K. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2006;22:1-11.
34. Hambleton J, Leung LL, Levi M. Coagulation: consultative hemostasis. *Hematology*. 2002;335-50.
35. Supandiman I, Sumantri R, Heri T, et al. Pedoman diagnosis dan terapi hematologi onkologi medik. Bandung: Q-communication. 1997;31-34.
36. Mennel JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med*. 1999;340:994-1004.
37. Hajjar KA, Acharya SS. Annexin II and regulation of cell surface fibrinolysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;902:265-71.
38. Leone G, Sica S, Chiusolo P, et al, 2001. Blood cell disease and thrombosis. *Haematologica*. 2001;86:1236-44.
39. Ziegler S, Sperr WR, Knobl P, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia: incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thromb Res*. 2005;115:59-64.
40. Grace Ku, White RH, Chew HK, et al. Incidence venous thromboembolism in patients with acute leukemia. *Blood*. 2006;108:1497.