

Trombositopenia pada Pasien dengan *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* dan Gagal Jantung Akut yang Menjalani Seksio Sesarea

Renaldy Faizal Sobarna, Indriasari, Dewi Yulianti Bisri

Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Trombositopenia merupakan manifestasi yang jarang dari *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* (PNH). PNH merupakan penyakit kronik sangat jarang yang disebabkan oleh mutasi somatik yang secara klasik ditandai dengan urin kehitaman di pagi hari dan disertai dengan gejala anemia hemolitik, splenomegali, kekuningan dan hemoglobinuria. Laporan kasus ini mengenai wanita 30 tahun yang telah didiagnosa PNH dan menjalani Seksio Sesarea emergensi. Pasien didiagnosa PNH dan mendapat pengobatan namun berhenti mengkonsumsi obat PNH dan pada saat pemeriksaan preoperatif terdapat trombositopenia, transfusi trombosit telah dilakukan beberapa kali namun jumlah hitung trombosit tetap rendah. Kondisi pasien diperberat dengan gagal jantung akut karena preeklampsia, kondisi ini mengakibatkan pasien tidak dapat mentoleransi keadaan kelebihan cairan maupun obat anestesi berlebihan yang dapat menekan hemodinamik. Tes fungsi trombosit dilakukan dengan pemeriksaan waktu perdarahan, meskipun hasilnya mungkin tidak akurat. Pasien ini memerlukan persiapan darah yang lengkap karena kemungkinan perdarahan intraoperatif dan keadaan trombositopenia. Transfusi trombosit dilakukan selama prosedur, agar trombosit dapat berfungsi dibandingkan disekueterasi atau dihancurkan pada lien. Selama operasi pasien ini memerlukan pemantauan ketat dengan persiapan pengukuran tekanan darah secara invasif. Penggunaan obat opioid yang sering digunakan pada operasi pasien dengan kelainan jantung perlu diperhitungkan dengan seksama karena dapat mempengaruhi neonatus yang akan dilahirkan. Manajemen pasca anestesi pada pasien ini memerlukan analgetik yang adekuat dan observasi ketat hemodinamik. Manajemen anestesi pada pasien ini sulit karena jaranganya penyakit ini dan terdapat komplikasi sebelum prosedur.

Kata kunci: Gagal jantung, trombositopenia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Thrombocytopenia in Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Acute Heart Failure who Undergo Caesarean Section

Abstract

Thrombocytopenia is a rare manifestation of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). PNH is a chronic disease caused by somatic mutation with clinical symptoms of hemolytic anemia, jaundice, splenomegaly, and early morning hemoglobinuria. We report a 30-year-old pregnant woman who was diagnosed with PNH and underwent an emergency Cesarean Section. She was diagnosed with PNH got medicated but drop out of medication. On preoperative assessment, she had thrombocytopenia, despite repeated platelet transfusions, the patient's platelet count remained low. Her condition is complicated by acute heart failure-induced preeclampsia, which causes her to be unable to tolerate fluid overload and anesthesia agents which can suppress the patient hemodynamics. Blood transfusion preparation is needed because possibility of bleeding and thrombocytopenia. For the platelet function test, bleeding time was examined although the result may not be accurate. Thrombocyte transfusions were given throughout the procedure, which we thought would allow the thrombocyte to be utilized rather than being sequestered or stored in an enlarged spleen. Opioid usage in this patient need meticulous precaution because it can affect neonatus. Anesthetic management in this patient is challenging because of disease rarity along with its complications before the procedure.

Key words: Heart failure, thrombocytopenia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuri

I. Pendahuluan

Trombositopenia mengacu pada jumlah trombosit rendah yaitu dibawah ($<150 \times 10^6$ liter⁻¹), namun saat ini terdapat bukti yang terbatas yang menjelaskan korelasinya dengan resiko perdarahan, namun trombositopenia berhubungan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dari populasi normal.¹ Pasien pada laporan kasus ini memiliki trombositopenia berat dengan trombosit yang tidak pernah melebihi 50×10^6 liter⁻¹, kemungkinan dikarenakan Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).² PNH merupakan penyakit mutasi somatik jarang karena kelainan seluler dengan prevalensi 1–5 dari 1 juta orang, pasien ini menyebabkan kerusakan membran sel darah merah yang mengarah pada aksi lisis komplemen.^{2,3} Manajemen anestesi pada pasien ini diperberat dengan adanya gagal jantung akut karena preeklamsia, yang menyebabkan hemodinamik dan status kecukupan cairan yang perlu diperhatikan dengan ketat.

II. Kasus

Wanita 30 tahun dengan berat 70 kg direncanakan untuk seksio sesarea emergensi. Pasien didiagnosa dengan G2P1A0 gestasi 34–35 minggu dengan trombositopenia, PNH dan preeklamsia. Kelahiran normal tidak disarankan karena dapat memperberat kondisi gagal jantung pasien.

Anamnesa

Pada visit preoperasi didapatkan pasien didiagnosa PNH sejak 7 tahun lalu. Awalnya pasien mengeluh cepat lelah karena anemia, dari pemeriksaan aspirasi sumsum tulang pasien didiagnosa dengan PNH. Setelah didiagnosa, pasien mendapat obat immuran 2 x 100mg. Keluhan membaik dan setelah berobat selama empat tahun pasien disarankan untuk operasi splenektomi namun dibatalkan karena trombositopenia berat. Tiga tahun lalu pasien berhenti dari semua pengobatan. Selama tanpa obat, pasien mengeluh terdapat keluhan lemas, nyeri perut yang hilang timbul dan terdapat melena yang hilang timbul. Pada awal kehamilan; karena pasien disarankan untuk menggugurkan kandungan pasien tidak pernah kontrol lagi. Pasien kembali kontrol saat

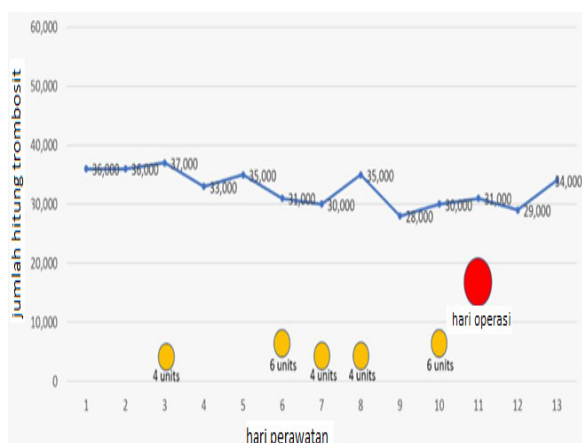
kehamilan usia 7 bulan karena pasien mengeluh cepat lelah dan kaki bengkak. Pasien diberikan obat untuk darah tinggi dan disarankan kontrol rutin. Riwayat alergi dan penyakit penyerta lain disangkal. Pasien dirawat tujuh hari di rumah sakit untuk perbaikan keadaan gagal jantung, transfusi darah merah dan keping darah. Pasien direncanakan untuk operasi secara elektif, namun disarankan untuk dilakukan perbaikan keadaan umum dahulu dengan target trombosit 50×10^6 liter⁻¹ sesuai dengan rekomendasi dari *American Association of Blood Banks* (AABB) selama perawatan pasien telah berulang kali mendapat transfusi trombosit. Pada visit preoperasi didapatkan pasien mengeluh mudah lebam pada tempat penusukan jarum dan tensi. Pasien tidak dapat tidur dengan posisi berbaring dan lebih nyaman dengan posisi *head up* 30°, terdapat peningkatan tekanan vena jugularis dan edema pada ekstremitas bawah. Pasien sudah mendapat terapi furosemid 1 x 40 mg, metildopa 3 x 500 mg, transfusi *Washed Red Cell* (WRC) 2 labu dan trombosit konsentrat sebanyak 24 labu.

Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik di dapatkan pasien dengan 70 kg dan posisi pasien *head up* 30°, kesadaran composmentis, dengan respirasi laju napas 22 kali per menit, laju nadi 88 kali per menit dengan tekanan darah 160/100 mmHg, dengan saturasi 98% menggunakan nasal kanula 3 liter per menit. Dari pemeriksaan fisik didapatkan peningkatan tekanan vena jugular 5+3 cm H₂O, pemeriksaan paru-paru tidak ditemukan adanya ronki dan *wheezing*, pada pemeriksaan jantung tidak ditemukan adanya murmur. Terdapat hematoma pada tempat pemasangan infus dan pengambilan darah. Pada abdomen didapatkan asites masif dengan lien membesar hingga Schuffner 3. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan ekstremitas bawah edema.

Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan EKG didapatkan hasil ritme sinus dengan denyut jantung 81 kali per menit dengan deviasi aksis kiri. Dengan pemeriksaan echocardiography ditemukan hasil atrium dan ventrikel kiri membesar, LVEF kesan berkurang dengan *eyeballing* 50%, disfungsi diastolik,



Keterangan: *titik kuning merupakan jumlah transfusi trombosit yang dilakukan selama perawatan

Gambar 1. Jumlah Trombosit dan Transfusi Trombosit Pasien selama Perawatan

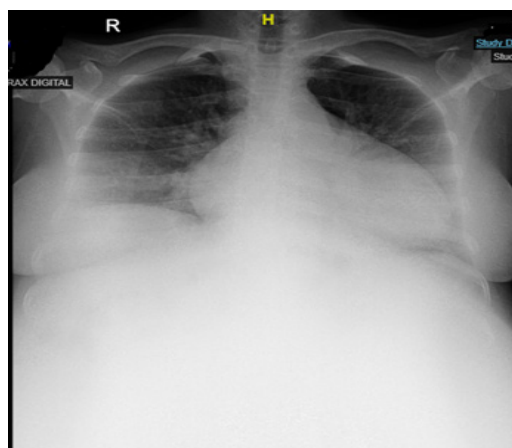
kemungkinan rendah hipertensi pulmonal dan ventrikel kanan normal. Pemeriksaan waktu perdarahan dilakukan secara *bedside* dan memanjang hingga 11 menit.

Pengelolaan Anestesi

Sebelum operasi dipersiapkan WRC, konsentrat trombosit, tromboafaresis dan FFP. Pasien dipuasakan enam jam sebelum operasi dan diberikan cairan rumatan dengan menggunakan cairan kristaloid 1 ml /kgBB. Pasien juga diberikan asam traneksamat 3x500 mg dan vitamin K 3x10 mg. Operasi menggunakan teknik anestesi umum dengan persiapan ruangan pasca operasi di ruang CICU. Satu jam sebelum operasi, transfusi tromboaferesis dimulai secara perlahan dan direncanakan berjalan selama operasi.

Manajemen Anestesi Intraoperatif

Pada saat intraoperatif pemantauan dilakukan dengan mengukur tekanan darah non-invasif, elektrokardiogram 3 lead, end tidal CO₂, dan oksimeter ujung jari dengan persiapan pengukuran darah invasif. Waktu perdarahan diperiksa dengan hasil 7 menit. Dilakukan induksi dengan menggunakan fentanyl 200 mcg, kemudian diberikan midazolam 7 mg, rocuronium 80 mg. Pasien dilakukan intubasi secara *Rapid Sequence Induction* dengan ETT ukuran 6,5. Rumatan anestesi diberikan sevofluran 1–2 vol%; O₂: udara bebas dengan FiO₂ 50%. Tanda vital saat intraoperasi didapatkan nadi berkisar 77–96 kali/

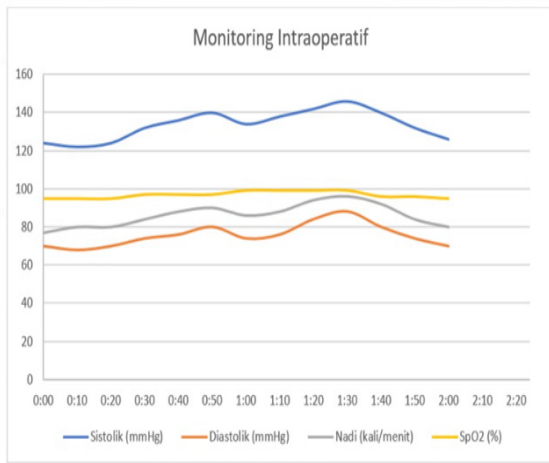


Gambar 2. Pemeriksaan Radiologi menunjukkan Pembesaran Jantung

Pemeriksaan Lab:

Hb	10,4 g/dL	PT	12,8 detik
Ht	29,3 %	INR	1,16
Leukosit	3,62 103/uL	aPTT	31,5 detik
Trombosit	30x10 ⁶ liter ⁻¹	Ur	45,0 mg/dL
Na	141 mEq/L	Cr	0,87mg/L
K	3,3 mEq/L	GDS	98 mg/dL
Albumin	2,37 g/dl	Urin Protein	2+

menit dengan tekanan darah sistolik berkisar 122–146 mmHg, tekanan darah diastolik 68–88 mmHg, respirasi 14 kali/menit dan saturasi oksigen 96–97% dikontrol dengan menggunakan ventilator, dengan EtCO₂ berkisar 32–36. Pemasangan kanul pada arteri brachialis tidak berhasil dilakukan dan tidak dilakukan pada lokasi lain. Bayi laki-laki lahir kurang lebih 5 menit setelah induksi dengan APGAR score 6-8-8. Intraoperasi tampak seluruh pembuluh vena di intra abdomen terdilatasi, kontrol perdarahan dilakukan oleh dokter spesialis obstetri dan ginekologi hingga dipastikan tidak ada perdarahan, tidak tampak adanya rembesan di lapangan operasi. Selama voperasi, terdapat total perdarahan 2300 ml dan cairan asites 1300 ml. Pasien diberikan WRC 1 labu, FFP 4 labu, tromboafaresis 1 labu, trombosit konsentrat 2 labu dan kristaloid sebanyak 300 ml. Sebelum ekstubasi, pasien mendapat furosemid 20 mg. Operasi berlangsung selama 2 jam.



Grafik 1. Pemantauan selama Operasi

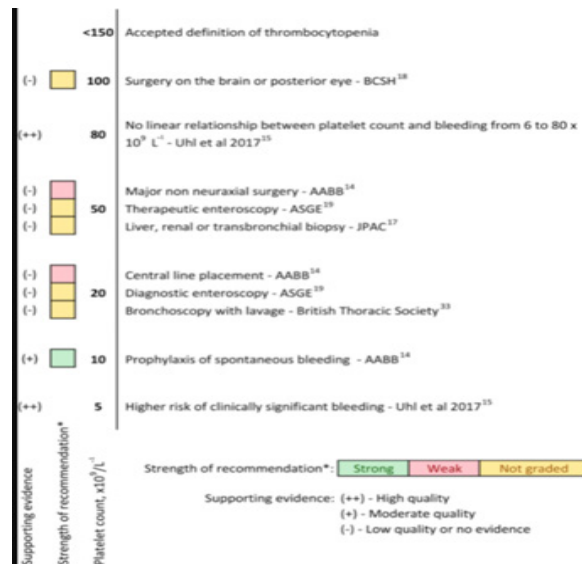
Pengelolaan Pascabedah

Setelah operasi selesai, pasien dipindahkan ke ruang CICU untuk observasi ketat tanda vital pasien. Analgesia pasca operasi diberikan TAP block, fentanyl 30 mcg/jam dan paracetamol 1 gram tiap 6 jam secara intravena. Pasien pulang 3 hari pasca operasi.

III. Pembahasan

Penyakit PNH merupakan penyakit kronik yang sangat jarang, disebabkan oleh abnormalitas selular, karena mutasi somatik dengan gejala anemia hemolitik, jaundice, splenomegali dan hemoglobinuria terutama saat pagi.^{2,3} Analisa sumsum tulang digunakan untuk menegakkan diagnosis PNH yang menunjukkan impresi erythroptosis, hiperplasia atau hipoplasia.³ Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah tes HAM, *flow cytometri* CD 55 dan CD 59.³ Gejala lain yang dapat timbul pada pasien PNH adalah trombositopeni, koagulopati dan trombosis yang dapat mempersulit pasien yang akan menjalani operasi.

Trombositopeni dapat terjadi karena penurunan produksi, peningkatan destruksi dan sekuesterasi atau hemodilusi.^{3,4} Pada hiperplenisme, trombositopenia dapat terjadi karena peningkatan *pooling* trombosit pada lien. Lien yang membesar dapat menyimpan hingga 90% trombosit yang beredar. Trombositopenia pada PNH diperkirakan terjadi karena sekuesterasi lien yang



Gambar 3. Indikasi, target dan ambang batas jumlah trombosit untuk dilakukan transfusi trombosit pada pasien yang akan menjalani operasi elektif atau prosedur invasif.⁷

berlebihan, keduanya terjadi pada pasien ini.^{4,5} Berdasarkan studi terkini, pengobatan ideal untuk trombositopenia masih belum jelas.^{2,4,7} Indikasi absolut transfusi trombosit hanya dilakukan saat jumlah trombosit di bawah 10×10^6 liter⁻¹, karena terdapat kemungkinan perdarahan yang sangat tinggi, selain itu, bukti dan rekomendasi yang menyatakan bahwa diperlukan transfusi trombosit masih rendah.⁷ Pemeriksaan fungsi trombosit dapat menjelaskan abnormalitas lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan jumlah trombosit. Pemeriksaan fungsi trombosit dapat dilakukan dengan pemeriksaan waktu perdarahan, *thrombocyte function analyzer*, *light transmission platelet aggregometry*, and *thromboelastography*.⁴ Meskipun pemeriksaan waktu perdarahan mudah dilakukan, pemeriksaan ini tidak sensitif dan dipengaruhi oleh banyak faktor.⁶ Karena keterbatasan waktu dan alat, pada pasien ini hanya dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit dan waktu perdarahan.

Gambar 3. Indikasi, target dan ambang batas jumlah trombosit untuk dilakukan transfusi trombosit pada pasien yang akan menjalani operasi elektif atau prosedur invasif.⁷ Pasien ini menerima 24 unit trombosit sebelum operasi, meskipun demikian, jumlah trombosit

tidak pernah meningkat. Pemberian obat antifibrinolitik seperti asam traneksamat terbukti dapat menurunkan kemungkinan perdarahan saat operasi dan peningkatan jumlah trombosit setelah pemberian secara rutin, namun belum diketahui secara pasti penyebab peningkatan trombosit ini.⁸ Pemberian vitamin K 24 jam sebelum operasi terbukti menurunkan jumlah transfusi pada operasi jantung tanpa peningkatan resiko stroke ataupun trombotik.⁹ Transfusi trombosit satu jam sebelum operasi dilakukan hingga operasi selesai, sehingga diharapkan trombosit yang beredar dalam tubuh dapat digunakan sebelum terjadi sekuestrasi atau *pooling*.

Gagal jantung merupakan prediktor utama untuk luaran perioperatif pada operasi non-jantung.¹⁰ Pada pemeriksaan preoperatif pasien ditemukan tidak dapat berbaring dan menunjukkan pasien dalam keadaan gagal jantung, sehingga tatalaksana pasien ini perlu perhatian lebih.^{10,11} Pasien ini tidak dapat beraktivitas mandiri, dengan MET *score* 2–3 sehingga memerlukan pemeriksaan jantung lebih lanjut di mana echocardiography telah dilakukan dan menunjukkan penurunan fungsi paru.¹⁰ Anestesi umum dipilih, karena trombositopenia merupakan kontraindikasi untuk tindakan anestesi neuroaksial. Pengukuran monitor invasif dipertimbangkan untuk pemantauan tekanan darah setiap saat karena pasien dengan resiko perdarahan yang dapat menyebabkan syok perdarahan dan riwayat gagal jantung akut, selain untuk mengukur tekanan darah, monitor invasif juga dapat digunakan untuk memperkirakan status volume cairan pasien dari bentuk grafik baik secara visual maupun dengan alat khusus.¹² Gagal jantung akut dan hipertensi akibat preeklamsia merupakan isu lain dari pasien ini, sehingga pasien memerlukan induksi yang halus, anestesi yang dalam ataupun penumpukan simpatis.¹³ Pasien ini memiliki gagal jantung, sehingga bila pasien kelebihan cairan dapat berakibat pada kongesti pulmonal.¹³ Kondisi ini membuat kehilangan cairan pada pasien ini diganti dengan produk darah.

Pemberian opioid diperlukan sebagai simpatolisis untuk mencegah peningkatan hemodinamik maternal. Penelitian telah menunjukkan bahwa

pemakaian sufentanil, alfentanil maupun fentanil tidak menunjukkan penurunan yang signifikan pada APGAR 1 menit neonatus, pada APGAR 5 menit terdapat penurunan APGAR pada pemakaian fentanyl.¹⁴ Penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan fentanyl 1mcg/kgBB 3 menit sebelum induksi tidak mempengaruhi luaran APGAR bayi.¹⁵ Pasca operasi pasien dirawat di CICU untuk pemantauan ketat hemodinamik pasien. Peningkatan hemodinamik yang dapat disebabkan oleh rangsang nyeri perlu menjadi perhatian pada pasien pasca bedah karena dapat meningkatkan respon simpatis yang dapat menyebabkan pelepasan katekolamin dan peningkatan konsumsi oksigen, dimana pada pasien ini dapat memperberat kondisi gagal jantung.¹⁶ Kemungkinan lain yang perlu diperhatikan pada pasien pasca operasi dengan trombositopenia ada perdarahan.⁷

IV. Simpulan

Manajemen anestesi pada pasien trombositopenia akibat PNH dengan gagal jantung akut pada kasus ini menggunakan anestesi umum disertai dengan pemberian transfusi trombosit yang dimulai sebelum operasi dimulai. Pasien dengan trombositopenia memerlukan pemeriksaan fungsi trombosit. Pemberian transfusi trombosit selama tindakan diperkirakan dapat mengoptimalkan waktu perdarahan pada pasien. Prosedur anestesi dan pembedahan pada pasien ini memerlukan pemantauan lebih ketat karena resiko komplikasi intra dan pasca operasi yang tinggi. Pada pasca bedah perlu diberikan analgetik yang adekuat untuk mencegah rangsang simpatis yang dapat memperberat fungsi jantung.

Daftar Pustaka

1. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaest.* 2019; 122 (1): 19–31.
2. Gediz F, Payzin BK, Cakmak OZ, Uzum Y, Ernur D, Sahin F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the differential diagnosis

- of thrombocytopenia. *Hematol Rep.* 2017; 22;9(1): 6862.
3. Grünewald M, Grünewald A, Schmid A, Schöpflin C, Schauer S, Griesshammer M, et al. The platelet function defect of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Platelets.* 2004; 15 (3):145–54.
 4. Warkentin TE. Thrombocytopenia caused by trombositis destruction, hypersplenism, or hemodilution. In: Ronald H, Edward JB, Leslie E, Helen EH, Jeffrey IW, John A, et al. Editor. *Hematology*, 7th ed. Amsterdam:Elsevier. 2017; 1955–72.
 5. Kam PC. Anaesthetic management of a patient with thrombocytopenia. *Curr Opin Anesthesiol.* 2018; 21(3): 369–74.
 6. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 18; 11: 133–48.
 7. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015; 62 (3):205–13.
 8. Hayward CPM, Tasneem S, Rivard GE. Improved platelet counts during prolonged tranexamic therapy for quebec platelet disorder implicate the underlying fibrinolytic defect as the cause of lower platelet counts. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42(6): 274–76.
 9. Bansal A, Chan J, Bansal A, Carter-Thompson WP, Akhtar F, Parrino PE, et al. Preoperative vitamin K reduces blood transfusions at time of left ventricular assist device implant. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109 (3): 789–93.
 10. Priebe HJ. Preoperative cardiac management of the patient for non-cardiac surgery: an individualized and evidence-based approach. *British Journal of Anaesthesia.* 2011: 83–96.
 11. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: A Review. *JAMA.* 2020;324(3):279–90.
 12. Gupta B. Invasive blood pressure monitor. update in anesthesia. <https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/uia28-Invasive-blood-pressure-monitoring.pdf>
 13. Parthasarathy S, Kumar VR, Sripriya R, Ravishankar M. Anesthetic management of a patient presenting with eclampsia. *Anesth Essays Res.* 2013; 7 (3): 307–12.
 14. White LD, Hodsdon A, An GH, Thang C, Melhuish TM, Vlok R. Induction opioids for caesarean section under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of obstetric anaesthesia*, 2019; 40: 4–13.
 15. Maghsoudloo M, Eftekhari N, Ashraf MA, Khan ZH, & Sereshkeh HP. Does intravenous fentanyl affect Apgar scores and umbilical vessel blood gas parameters in cesarean section under general anesthesia? *Acta medica Iranica.* 2011 49(8), 517–22.
 16. Bujedo BM, Santos SG, UríaAzpiazu A, Noriega AR, Salazar DG, Andueza M. Multimodal analgesia for the management of postoperative pain. In: Racz GB, Noe CE, editors. *Pain and Treatment* [Internet]. London: IntechOpen; 2014.