



Peranan Flebotomi pada Tata Laksana Penyakit Jantung Bawaan Dewasa Sianotik

Ngurah Agung Reza Satria Nugraha Putra,¹ I Ketut Susila²

¹Dokter Umum, RS BaliMed Buleleng, ²Divisi Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Departemen Penyakit Dalam, RSUD Buleleng, Buleleng, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit jantung bawaan dewasa merupakan kondisi kardiovaskular yang memerlukan intervensi medis ataupun bedah secara komprehensif. Sianosis pada kondisi ini disebabkan oleh pirau kanan ke kiri, diikuti dengan eritrositosis sekunder yang menyebabkan hiperviskositas. Faktor seperti dehidrasi dan defisiensi zat besi dapat memperburuk gejala hiperviskositas. Salah satu upaya untuk mengurangi viskositas adalah flebotomi. Prosedur flebotomi harus disertai penggantian volume cairan yang adekuat untuk mencegah stroke akut. Walaupun flebotomi dapat menurunkan massa sel darah merah dan viskositas serum, prosedur ini harus dilakukan secara bijak dan tidak boleh berulang demi menghindari efek samping stroke. Flebotomi berulang tanpa indikasi yang tepat dapat menyebabkan defisiensi besi kronis dan eritrosit mikrositik yang justru meningkatkan risiko komplikasi serebrovaskular. Indikasi flebotomi meliputi gejala hiperviskositas sedang hingga berat dengan hematokrit minimal 65% tanpa disertai dehidrasi atau defisiensi zat besi. Manfaat flebotomi harus dipertimbangkan sesuai indikasi yang tepat demi luaran pasien penyakit jantung bawaan dewasa yang lebih baik.

Kata Kunci: Eritrositosis, flebotomi, hiperviskositas, penyakit jantung bawaan dewasa.

ABSTRACT

Adult congenital heart disease is a cardiovascular condition that necessitates a comprehensive approach to medical and surgical intervention. In this condition, cyanosis results from a right-to-left shunt, which subsequently causes secondary erythrocytosis and hyperviscosity. Dehydration and iron deficiency can exacerbate the symptoms of hyperviscosity. One proposed strategy for reducing viscosity is phlebotomy. Phlebotomy procedures should be conducted with adequate fluid replacement to prevent acute stroke. While phlebotomy can reduce red blood cell mass and serum viscosity, it should be performed judiciously and not repeatedly to avoid stroke complications. Repeated phlebotomy without appropriate indications may lead to chronic iron deficiency and microcytic erythrocytes, which paradoxically increase the risk of cerebrovascular complications. Indications for therapeutic phlebotomy include moderate to severe hyperviscosity symptoms with hematocrit levels of at least 65% in the absence of dehydration or iron deficiency. The benefits of phlebotomy should only be considered when appropriate indications are met to achieve improved patient outcomes.

Ngurah Agung Reza Satria Nugraha Putra, I Ketut Susila. The Role of Phlebotomy in the Management of Cyanotic Adult Congenital Heart Disease.

Keywords: Erythrocytosis, phlebotomy, hyperviscosity, adult congenital heart disease.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan kelainan bawaan struktur dan fungsi jantung.¹ Tata laksana yang makin baik, khususnya di negara maju, telah meningkatkan harapan hidup pasien PJB. Namun, pada beberapa pasien dapat terjadi kondisi seperti gangguan agregasi trombosit, hiperviskositas, dan defisiensi

faktor koagulasi. Hiperviskositas dapat menyebabkan trombosis dan infark organ serta terkait dengan defisiensi zat besi.^{2,3}

Salah satu modalitas intervensi adalah flebotomi. Flebotomi merupakan prosedur mengeluarkan darah dengan menggunakan jarum. Prosedur ini awalnya diperkenalkan di Yunani dan telah

digunakan selama berabad-abad untuk kuratif dan preventif. Seiring berjalannya waktu, prosedur flebotomi digunakan secara rutin untuk meningkatkan luaran klinis serta memahami presentasi klinis PJB sianotik.⁴ Penilaian risiko dan diagnosis disertai penentuan saat dan jenis intervensi yang sesuai sangat menentukan luaran pasien PJB.

Alamat Korespondensi ngurah.agungreza@gmail.com



PJB DEWASA SIANOTIK

Epidemiologi

Prevalensi PJB di seluruh dunia dilaporkan sebesar 9 per 1.000 bayi baru lahir, sekitar 25% merupakan PJB kritis.⁵ Prevalensi PJB di negara-negara maju dilaporkan menurun, namun pada skala global meningkat. Data menunjukkan bahwa sebanyak 35% pasien baru terdiagnosis PJB setelah usia 1 tahun.⁶ Menghitung prevalensi PJB dari prevalensi kelahiran dan kelangsungan hidup memiliki beberapa kekurangan. Data ini didapat dari data kelangsungan hidup pasca-operasi, seri otopsi, sertifikat kematian, atau pendapat ahli. Heterogenitas data akan menyebabkan bias dalam seleksi data, studi lebih lanjut mendapatkan beberapa data tidak terbukti tepat.⁷ Rentang luas pada prevalensi kelahiran, terlambatnya penanganan atau penemuan, serta estimasi kelangsungan hidup yang kurang memadai, dapat melemahkan validitas estimasi prevalensi.⁸

Seiring pesatnya kemajuan intervensi medis ataupun pembedahan, lebih dari 90% pasien PJB dapat bertahan hidup hingga usia dewasa. Namun, jumlah populasi pasien PJB dewasa masih belum diketahui pasti.⁹ Untuk mengantisipasi meningkatnya beban pelayanan kesehatan pada populasi ini, dilakukan banyak penelitian untuk memperkirakan jumlah populasi PJB dewasa dengan kalkulasi berdasarkan angka prevalensi kelahiran dengan PJB, perkiraan kelangsungan hidup, serta mengumpulkan semua kasus PJB berbasis data administratif pada populasi tertentu.^{8,10}

Beberapa penelitian *cross-sectional* juga sudah pernah dilakukan guna mengumpulkan semua kasus PJB pada populasi tertentu dengan menggunakan basis data administratif berskala nasional. Data tersebut dilaporkan tidak sesuai untuk memperkirakan prevalensi PJB akibat kurangnya spesifisitas data serta tidak akuratnya diagnosis PJB pada beberapa studi.¹¹ Oleh karena itu, prevalensi pasien dewasa dengan PJB telah dilaporkan memiliki tingkat variabilitas yang tinggi.⁸

Patofisiologi

Pada anatomi jantung normal terjadi

proses pemisahan darah teroksigenasi dan terdeoksigenasi secara sempurna. Kedua sirkulasi ini berjalan paralel, masing-masing sirkulasi akan saling memberi nutrisi dan menjaga hubungan volume (1:1) antar sirkulasi sistemik dan paru. Aliran balik vena sistemik yang terdeoksigenasi di atrium kanan akan dipompa ke paru sebagai aliran darah paru (Qp). Setelah teroksigenasi, darah akan kembali melalui vena pulmonalis menuju atrium kiri, yang kemudian dipompa menuju aorta sebagai aliran darah sistemik atau curah jantung (Qs). Istilah "pirau" mengacu pada hubungan abnormal yang memungkinkan darah mengalir langsung dari satu sisi ke sisi sirkulasi lainnya. Pirau kiri-ke-kanan memungkinkan darah vena pulmonalis yang teroksigenasi untuk kembali langsung ke paru, sedangkan pirau kanan-ke-kiri memungkinkan aliran balik vena sistemik yang terdeoksigenasi untuk melewati paru dan kembali ke tubuh tanpa teroksigenasi. Pada beberapa kondisi, sistem sirkulasi menjadi tidak baik, sehingga dapat meningkatkan beban kerja ventrikel. Hal ini akan sangat memengaruhi tingkat keparahan gejala pasien.¹²

Penyakit jantung bawaan dikategorikan menjadi 2, yaitu PJB non-sianotik (tidak biru) dan PJB sianotik (biru). Sianosis pada PJB terjadi akibat rendahnya saturasi oksigen darah yang menuju seluruh jaringan tubuh. Sianosis merupakan respons penyesuaian tubuh untuk meningkatkan pasokan oksigen ke dalam jaringan.¹ Gejala klinis PJB dapat bervariasi mulai dari yang ringan hingga berat. Pada PJB dengan kondisi ringan, pasien sering tidak menunjukkan gejala. Sedangkan pada PJB dengan kondisi berat, biasanya gejala sudah tampak saat lahir. Adanya kebiruan di kulit dan selaput lendir, terutama pada daerah lidah, bibir, serta ujung-ujung jari, merupakan gejala akibat sianosis.¹³

Sianosis pada PJB dewasa disebabkan akibat adanya pirau kanan ke kiri (*right to left shunt*). Adanya kelainan anatomis atrium, ventrikel, ataupun arteri menyebabkan gangguan sirkulasi sistemik dan pulmonal. Gangguan sirkulasi pulmonal merupakan akibat adanya obstruksi *outflow tract* paru disertai

meningkatnya aliran darah di paru.^{1,14} Kondisi sianosis menyebabkan terjadinya eritrositosis sekunder, pergeseran kurva oksihemoglobin ke kanan, disertai dengan peningkatan curah jantung.¹⁵

Eritrositosis sekunder merupakan peningkatan fisiologis sel darah merah sebagai respons hipoksemia kronis. Pada eritrositosis sekunder, proses homeostatis umumnya menghasilkan peningkatan massa sel darah merah optimal, dinilai dari kadar hemoglobin dan hematokrit.^{14,16} Proses eritropoiesis juga sangat berhubungan dengan simpanan zat besi tubuh. Jika terjadi eritrositosis "terkompensasi", simpanan zat besi dalam tubuh masih tercukupi, sehingga tidak terjadi gejala hiperviskositas. Namun, pada kondisi eritrositosis yang sudah "terdekompensasi", simpanan zat besi menjadi berkurang. Oleh karena itu, gejala hiperviskositas dapat terjadi. Indikator terjadinya hiperviskositas dapat dinilai berdasarkan peningkatan jumlah sel darah merah dan hematokrit.^{1,17,18}

Eritrositosis sekunder dan polisitemia merupakan kondisi yang pada dasarnya berbeda, sehingga memerlukan penanganan yang berbeda pula. Mekanisme eritrositosis pada PJB sianotik adalah berbeda dengan eritrositosis akibat polisitemia vera (PV). Serum eritropoietin pada PV lebih rendah bila dibandingkan dengan PJB sianotik. Eritrositosis pada PJB sianotik dapat menginisiasi proses eritropoiesis sumsum tulang. Rendahnya kadar oksigen arteri akan memicu proses eritropoiesis sumsum tulang dengan melepaskan eritropoietin ginjal. Pada akhirnya proses ini akan meningkatkan produksi sel darah merah, sehingga terjadi hiperviskositas dan peningkatan hematokrit darah.^{2,14,19}

Hiperviskositas pada PJB sianotik bertujuan untuk tercapainya kebutuhan oksigen jaringan menjadi adekuat. Namun, hiperviskositas juga dapat mengurangi perfusi darah, yang menyebabkan gangguan kebutuhan oksigen jaringan.^{2,3} Selain itu, meningkatnya kapasitas transpor oksigen sebagai respons kondisi polisitemia sangatlah bermanfaat pada



kondisi sianotik. Di sisi lain, respons polisitemia saat kadar hematokrit mengalami peningkatan lebih dari 65% akan berdampak buruk, dapat menyebabkan hiperviskositas berat.^{20,21}

Eritrosit mikrositik dan defisiensi besi merupakan konsekuensi dekompensasi eritrositosis pada PJB sianotik. Eritrosit mikrositik merupakan konsekuensi meningkatnya *shear stress* di sistem sirkulasi, sehingga dapat memperberat gejala hiperviskositas. Defisiensi besi juga dapat menyebabkan penurunan hemoglobin tanpa disertai perubahan hematokrit yang proporsional, sehingga mengganggu transpor oksigen sistemik. Viskositas darah juga tidak mengalami penurunan pada kondisi ini. Konsekuensi akibat defisiensi besi dapat berupa stroke dan iskemia miokard.^{14,22}

Manifestasi Klinis

Gejala dan tanda seperti *clubbing fingers*, skoliosis, dan sianosis sentral, menjadi konsekuensi klinis akibat kadar *reduced hemoglobin* meningkat (>5 g/100 mL darah) pada pasien PJB dewasa sianotik. Struktur anatomi, kondisi patologis, komplikasi, serta tindakan pencegahan terbukti sangat mempengaruhi luaran pasien. Gejala hiperviskositas dapat meliputi:^{1,23}

- Nyeri kepala, pingsan, pusing, kelelahan
- Penglihatan buram dan *tinnitus*
- Parestesia jari tangan dan kaki serta bibir
- Nyeri dan kelemahan otot

Hiperviskositas dapat diklasifikasikan menjadi derajat sedang bila didapat adanya gangguan aktivitas ringan. Derajat diklasifikasikan menjadi berat jika didapat gangguan sebagian besar aktivitas. Kadar zat besi yang cukup disertai dengan hematokrit <65% terbukti tidak menimbulkan gejala hiperviskositas.¹ Gejala neurologis akibat hiperviskositas kadang disalahartikan sebagai *transient ischemic attack* (TIA). **Tabel 1** mendeskripsikan perbedaan gejala hiperviskositas akibat eritrositosis dan gejala TIA.¹⁷

Sianosis sentral yang terjadi pada pasien PJB dewasa dapat menimbulkan komplikasi lebih lanjut, meliputi:¹

- Perdarahan, meliputi perdarahan minor (gusi berdarah, epistaksis, memar ringan, dan menoragia) dan perdarahan mayor (hemoptisis)
- Diatesis trombotik, merupakan konsekuensi klinis akibat gangguan faal koagulasi, stasis darah, dan disfungsi endotel yang sudah lama berlangsung. Trombus dapat terbentuk melapisi lumen arteri pulmonalis, sehingga dapat memperberat kalsifikasi dan aneurisma yang sudah ada di sebagian lumen

Beberapa faktor lain juga dilaporkan dapat meningkatkan risiko komplikasi seperti jenis kelamin perempuan, saturasi oksigen rendah, usia tua, disfungsi biventrikel, serta dilatasi arteri pulmonalis.¹

Tata Laksana Umum

Saat pasien PJB sudah mendekati usia

dewasa, idealnya mendapat perawatan di rumah sakit dengan fasilitas khusus. Kolaborasi antar ahli meliputi ahli pencitraan khusus PJB, ahli bedah khusus PJB, ahli intervensi, ahli jantung anak, ahli jantung dewasa, serta ahli elektrofisiologi sangat penting untuk mengoptimalkan perawatan.²⁴ Pasien PJB dewasa memerlukan perawatan komprehensif sepanjang hidupnya (**Gambar**). Pedoman terbaru dari European Society of Cardiology (ESC) tahun 2020 mengklasifikasikan perawatan pasien menjadi 3 tingkatan, yaitu:¹

1. Pasien yang dilayani khusus di rumah sakit khusus PJB dewasa
2. Pasien yang dilayani di rumah sakit dengan ahli jantung dewasa umum
3. Pasien yang dilayani di klinik non-spesialistik

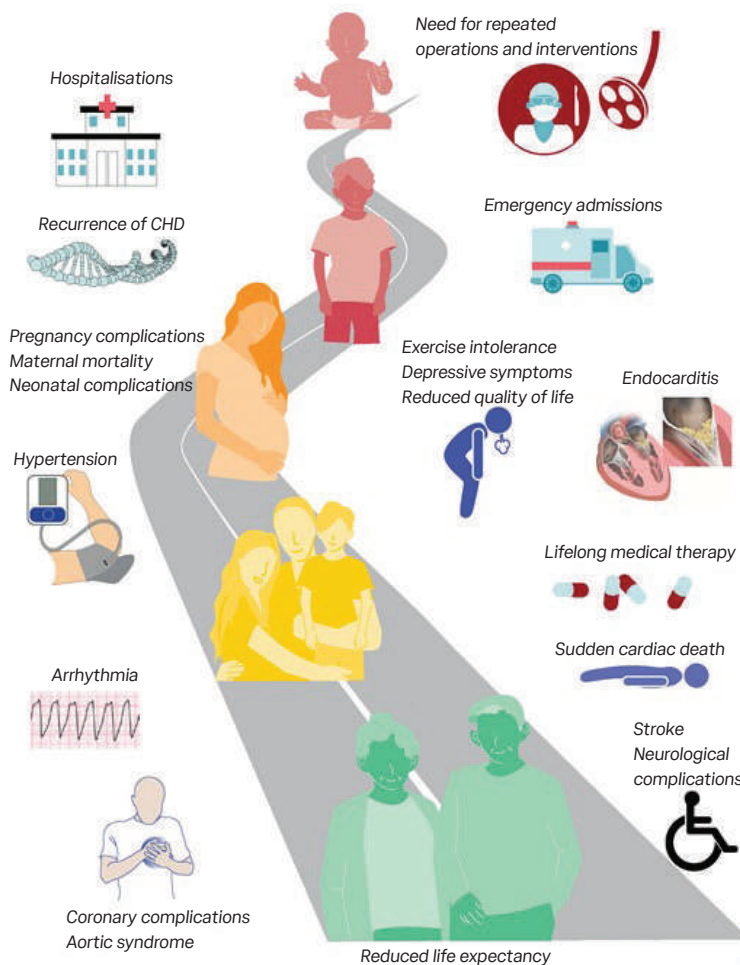
Semua pasien PJB dewasa sangat direkomendasikan untuk konsultasi kondisinya minimal 1 kali seumur hidup di rumah sakit khusus PJB dewasa agar memungkinkan ahli jantung PJB dewasa menentukan tingkatan perawatan serta lama *follow-up* yang tepat. Seiring meningkatnya jumlah pasien PJB dewasa, akan lebih banyak pasien yang datang ke layanan jantung dewasa umum dalam kondisi akut seperti aritmia, gagal jantung, ataupun endokarditis. Pada keadaan tersebut, ahli jantung umum tidak boleh menunda penatalaksanaan; idealnya, harus segera berkomunikasi dengan ahli jantung konsultan di rumah sakit khusus PJB dewasa terkait rujukan dan tata laksana lanjutan yang tepat.¹

Tabel 1. Perbedaan gejala hiperviskositas dengan TIA.¹⁷

Gejala	
Hiperviskositas • Pingsan, pusing, nyeri kepala • Perubahan mental, gangguan kesadaran • Gangguan penglihatan (penglihatan kabur) • Parestesia pada jari tangan, jari kaki, atau bibir • <i>Tinnitus</i> • Kelelahan, lesu • Mialgia, kelemahan otot	TIA Distribusi karotis • Hemiparesis dan/atau defisit hemisensorik • <i>Amaurosis fugax</i> • Afasia Distribusi vertebrobasilar (disfungsi batang otak) • Hemiparesis dan/atau defisit hemisensorik • Diplopia • Disartria • Ataksia • <i>Drop attack</i> • Kebutaan kortikal



Congenital heart disease ~ A lifelong chronic condition



Gambar. Ilustrasi tata laksana penyakit jantung bawaan.¹

Keterangan: CHD: Chronic heart disease.

Manfaat dan risiko harus dipertimbangkan dengan cermat saat perawatan pasien PJB dewasa sianotik. Pasien harus dievaluasi rutin sebelum prosedur apapun guna mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Sangat penting juga bagi para dokter untuk mengetahui kerentanan organ-organ tubuh serta menghindari terapi yang dapat menimbulkan efek samping non-kardiak. Berikut beberapa pertimbangan terkait perawatan pasien PJB dewasa sianotik (**Tabel 2**).²⁵

Perdarahan (epistaksis dan hemoptisis) merupakan salah satu komplikasi yang dapat mengancam nyawa pasien PJB sianotik. Studi Wood (1958) menyatakan bahwa hemoptisis merupakan akibat dari mikrotrombi pada pembuluh darah paru distal sebagai konsekuensi dari kondisi hiperviskositas dan hipokoagulabilitas.²⁶ Oleh karena itu, pemberian antikoagulan pada era itu direkomendasikan.²⁷ Namun, berbagai penelitian terbatas hingga saat ini tidak mendapatkan perbedaan kejadian trombotik pada pasien dengan atau tanpa antikoagulasi, meskipun hanya penelitian retrospektif.^{28,29} Penggunaan antikoagulan tidak dianjurkan pada pasien-pasien ini karena berbagai alasan, salah satunya adalah hemoptisis. Oleh karena itu, saat ini mayoritas dokter tidak secara rutin memberikan antikoagulasi pada pasien PJB dewasa sianotik, terutama dengan sindrom Eisenmenger.²⁵

Tabel 2. Rekomendasi perawatan pada pasien PJB dewasa sianotik.²⁵

- Mencatat saturasi oksigen klinis saat istirahat, bukan setelah beraktivitas
- Pemberian oksigen tambahan sesuai dengan kebutuhan untuk meredakan gejala saja, bukan untuk mencapai tingkat saturasi oksigen yang ditargetkan
- Penggunaan filter udara pada semua jalur akses intravena
- Pencitraan otak pada setiap kasus nyeri kepala baru atau tanda neurologis lain untuk menyingkirkan adanya abses otak
- Pemeriksaan asam urat serum serta pengobatan dengan *allopurinol* pada episode *gout* sebelumnya
- Menghindari atau berhati-hati terkait penggunaan terapi yang dapat menyebabkan hiperventilasi, seperti narkotika atau pemberian oksigenasi berlebih
- Anestesi kardiak oleh tenaga medis yang berpengalaman pada setiap prosedur pembedahan non-kardiak
- Pasien stabil telah terbukti dapat melakukan penerbangan dengan aman pada maskapai komersial tanpa oksigen tambahan dan pengujian simulasi pra-penerbangan tidak dapat dibenarkan
- Pengukuran INR yang tepat dengan menggunakan tabung flebotomi khusus yang disesuaikan dengan sitrat
- Kontrasepsi yang tidak mengandung estrogen untuk wanita (alat kontrasepsi dalam rahim direkomendasikan menjadi pilihan)
- Menghindari kehamilan bagi perempuan dengan riwayat hipertensi paru (sindrom Eisenmenger)
- Rujukan ke fasilitas yang lebih tinggi untuk pertimbangan pemberian terapi vasodilator paru

Keterangan: INR: International normalized ratio



Beberapa rekomendasi tata laksana non-medikamentosa untuk mengurangi kondisi hemoptisis, yaitu:²⁵

1. Menyarankan pasien untuk tetap beristirahat dan dalam kondisi tenang
2. Memberikan obat penekan batuk
3. Menghindari prosedur bronkoskopi sebelum episode gejala hemoptisis mereda

Salah satu tata laksana medis pada PJB dewasa sianotik adalah flebotomi. Flebotomi terapeutik hanya diindikasikan jika pasien mengalami gejala hiperviskositas sedang atau berat akibat eritrositosis sekunder (hematokrit >65%) serta tidak mengalami dehidrasi dan defisiensi zat besi.¹ Sebuah studi observasional melaporkan adanya manfaat positif prosedur flebotomi pada kondisi hemoptisis.²⁹ Namun, beberapa ahli menentang diterapkannya prosedur ini secara rutin karena berbagai alasan, seperti menurunnya hematokrit akibat hemoptisis serta terganggunya pertukaran gas akibat adanya darah pada alveoli paru. Oleh karena itu, prosedur flebotomi sebaiknya tidak dilakukan pada pasien hemoptisis akibat kurangnya bukti-bukti ilmiah.²⁵

FLEBOTOMI

Manfaat Flebotomi

Flebotomi merupakan prosedur medis berupa pengeluaran darah, umumnya dilakukan untuk pemeriksaan darah ataupun donor darah. Flebotomi adalah prosedur diagnostik dan terapeutik yang sangat penting dalam pelayanan klinis. Flebotomi terapeutik merupakan salah satu jenis flebotomi khusus untuk mengeluarkan darah guna memperbaiki ketidakseimbangan zat-zat dalam darah yang menyebabkan penyakit.^{4,30}

Prosedur flebotomi dapat memiliki beberapa manfaat pada beberapa kondisi klinis, yaitu:^{4,30,31}

- **Mengurangi risiko penyakit kardiovaskular**

Flebotomi dapat mengurangi risiko kardiovaskular dengan mengurangi stres oksidatif, inflamasi, dan dapat menurunkan kadar hematokrit dan mempertahankan kadar target hematokrit

- **Mengurangi zat besi yang berlebih**

Kondisi zat besi yang berlebih dapat terjadi pada pasien yang menerima transfusi darah secara kronis dan berulang

- **Mengurangi beban sirkulasi yang berlebihan**

Flebotomi dapat digunakan sebagai salah satu terapi utama dalam penatalaksanaan sirkulasi yang berlebihan, yang dapat terjadi pada pasien usia lanjut setelah menjalani operasi pinggul atau lutut

Prosedur Flebotomi

Pembuluh darah vena lebih dipilih sebagai tempat flebotomi dibandingkan dengan pembuluh darah arteri karena berkaitan dengan aksesibilitas, sensasi nyeri, dan ukuran.³² Pembuluh darah vena terletak lebih superfisial dibandingkan pembuluh darah arteri yang letaknya cenderung lebih dalam. Pembuluh darah arteri juga memiliki dinding yang lebih tebal dan terkait dengan banyak saraf, sehingga lebih nyeri bila dilakukan flebotomi. Selain itu, pembuluh darah vena umumnya cukup besar untuk dilihat tanpa *tourniquet*.⁴

Lokasi umum untuk pengambilan darah vena terletak di *fossa cubiti medial*. Vena *cubiti medial* terletak superfisial dan menutupi aponeurosis *bicipitalis* di *fossa*

cubiti. Vena ini menjadi pilihan umum prosedur flebotomi karena dindingnya tebal, sehingga tekanan negatif saat pengambilan darah dapat lebih ditoleransi. Pembuluh darah vena pilihan lain yaitu permukaan plantar lateral tumit (bayi) serta vena sefalika dan basilika di *fossa cubiti*.^{4,32}

Indikasi Flebotomi

Secara umum terdapat 2 indikasi flebotomi, yaitu indikasi diagnostik dan terapeutik (**Tabel 3**).⁴

Flebotomi berfungsi untuk mengeluarkan sel darah merah dan besi serum yang berlebih, agar gejala hiperviskositas berkurang. Kegagalan fungsi organ (jantung, pankreas, ataupun hati) dapat terjadi akibat berlebihnya kadar besi serum di sistem sirkulasi, sehingga memerlukan prosedur flebotomi berkala untuk menjaga kadar besi serum pada kisaran normal.^{3,30}

Kontraindikasi Flebotomi

Beberapa kontraindikasi prosedur flebotomi tercantum pada **Tabel 4**. Vena lain direkomendasikan untuk digunakan pada prosedur flebotomi selanjutnya.³²

Risiko Komplikasi

Prosedur flebotomi juga dapat menimbulkan komplikasi meliputi

Tabel 3. Indikasi prosedur flebotomi.⁴

Indikasi Diagnostik	Indikasi Terapeutik
Analisis hematologi Kultur darah	Polisitemia vera Hemokromatosis <i>Porphyria cutanea tarda</i> <i>Sickle cell</i> PJB dewasa sianotik <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> dengan hiperferitinemia

Tabel 4. Kontraindikasi prosedur flebotomi.^{4,33}

• Kondisi medis: dehidrasi berat dan defisiensi zat besi • Lokasi: Jaringan parut dari prosedur flebotomi sebelumnya di lokasi yang sama; selulitis, abses, flebitis, limfangitis, atau obstruksi vena di lokasi yang direncanakan • Riwayat pemasangan alat medis: Cangkok vaskular, <i>port</i> vena, kateter sentral, atau kateter intravena • Riwayat prosedur medis: riwayat mastektomi radikal ipsilateral • Ekstremitas: Ekstremitas yang cedera atau mengalami pembengkakan secara masif



hematoma, flebitis, hemokonsentrasi, sinkop, dan cedera saraf. Hematoma merupakan komplikasi minor tersering. Sinkop terjadi akibat refleksi vasovagal yang menyebabkan penurunan tekanan darah tiba-tiba. Refleksi vasovagal dapat menyebabkan bradikardia, muntah, dan berkeringat. Kondisi psikologis seperti ketakutan yang berlebih juga dapat memicu refleksi ini.³⁴

Cedera saraf merupakan komplikasi flebotomi yang paling jarang, menyebabkan nyeri dan sensasi tertetrum pada tempat suntikan. Bila kondisi ini terjadi, prosedur flebotomi harus dihentikan. Selanjutnya, prosedur dapat dilakukan di area yang berbeda.^{34,35}

Pasien juga sebelumnya wajib menerima informasi prosedur termasuk tata cara flebotomi, meminta pasien agar tenang dan kooperatif, serta meminta pasien untuk menarik napas dalam saat prosedur berlangsung. Hal ini berguna untuk menghindari kecemasan yang dapat menjadi pemicu reaksi vasovagal.^{32,36}

MANFAAT FLEBOTOMI PADA PJB DEWASA SIANOTIK

Flebotomi dapat menurunkan massa sel darah merah dan viskositas darah, sehingga terjadi penurunan resistensi pembuluh darah perifer.² Peningkatan transpor dan suplai oksigen ke jaringan akibat meningkatnya curah jantung, volume sekuncup, dan aliran darah sistemik juga merupakan manfaat flebotomi.³ Curah jantung yang meningkat akan meredakan gejala hiperviskositas pada PJB dewasa sianotik.²

Prosedur flebotomi pada PJB sianotik bertujuan untuk menurunkan hematokrit

hingga di bawah 65%.³⁷ Flebotomi pada PJB dapat dilakukan jika didapat hiperviskositas berat (hematokrit >65%). British Society for Haematology juga merekomendasikan bahwa flebotomi hendaknya dilakukan guna mempertahankan kadar hematokrit kurang dari 55% dan mempertimbangkan target yang lebih rendah setiap terdapat faktor risiko kardiovaskular lain atau riwayat kejadian trombotik.³⁸ Namun, studi lain mengatakan bahwa flebotomi hanya boleh dilakukan pada pasien dengan gejala hiperviskositas sedang hingga berat.²

Hingga saat ini, belum terdapat studi yang menetapkan kadar hematokrit optimal pada pasien PJB sianotik. Praktik klinis saat ini bertujuan untuk mempertahankan kadar hematokrit kurang dari 65% atau mengurangi gejala hiperviskositas.³⁹ Menurut studi yang melaporkan hubungan antara tingginya kadar hematokrit dengan peningkatan risiko kejadian trombotik serta hubungan sebaliknya antara aliran darah otak dengan kadar hematokrit pada pasien PV, flebotomi dapat mengurangi risiko stroke trombotik.^{40,41} Namun, studi lain gagal menunjukkan risiko trombotik yang sama pada pasien PJB sianotik, sehingga peran flebotomi pada pasien PJB sianotik masih diperdebatkan.⁴²

Syarat mutlak prosedur ini adalah status hidrasi baik tanpa defisiensi besi. Jika flebotomi dilakukan tanpa indikasi yang tepat, pembuluh darah dapat kolaps, sehingga dapat menyebabkan serangan sianosis (*cyanotic spell*), pecahnya pembuluh darah di otak, hingga kejang. Defisiensi besi kronis juga dapat terjadi bila flebotomi dilakukan berulang tanpa memperhatikan indikasi dan kaidah yang tepat.^{1,2,20}

Indikasi terapeutik flebotomi pada PJB dewasa sianotik adalah jika didapat gejala hiperviskositas sedang ataupun berat (hematokrit minimal >65%) tanpa disertai dehidrasi maupun defisiensi zat besi (**Tabel 5**).^{2,3,33}

Volume darah yang dikeluarkan dengan flebotomi terapeutik dihitung dengan rumus sama seperti yang digunakan untuk transfusi pertukaran parsial pada neonatus. Rumusnya sebagai berikut:³

$$\text{Volume darah yang akan diambil (dalam mL)} = \frac{60 \times \text{body weight in kg} \times (\text{observed Hct} - \text{desired Hct})}{\text{Observed Hct}}$$

Darah harus dikeluarkan bertahap disertai pemantauan hemodinamik. Penggantian cairan juga harus dengan volume yang sama atau lebih besar, baik dengan *normal saline* maupun *fresh frozen plasma*. Pemberian cairan pengganti volume (*volume replacement*) wajib dilakukan saat prosedur dimulai. Pemberian infus cairan *normal saline* 0,9% ataupun koloid, seperti plasma ataupun albumin 5%, direkomendasikan. Dapat diberikan infus 750–1.000 mL *normal saline* 0,9% sambil dilakukan pengeluaran 400–500 mL darah. Setelah prosedur, pasien diminta untuk minum banyak cairan dan menghindari aktivitas berat selama 1 atau 2 hari untuk mencegah dehidrasi.³

Prosedur flebotomi hampir tidak pernah rutin dan berulang. Pasien PJB dewasa sianotik dapat datang dengan keluhan nyeri dada, sakit kepala, nyeri sendi, serta dalam beberapa kasus secara khusus meminta prosedur flebotomi. Pasien diduga hiperviskositas harus dihidrasi secara memadai via intravena jika hidrasi oral tidak adekuat. Jika gejala berlanjut,

Tabel 5. Indikasi flebotomi pada pasien PJB dewasa sianotik.²

Gejala	Tindakan
Hiperviskositas tanpa gejala	Bukan indikasi venaseksi
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 (<i>ferrous sulfate</i> 200 mg sekali sehari) dengan monitor ketat nilai hematokrit



ada bukti kerusakan organ akhir, serta kadar hematokrit tetap lebih tinggi yang diharapkan setelah hidrasi adekuat, dapat dipertimbangkan prosedur flebotomi dengan dilakukan penggantian cairan intravena dengan volume sama. Namun, hal ini jarang dilakukan dalam praktik klinis sehari-hari. Penyebab lain harus dicari (seperti abses otak, bronkitis, atau gout) daripada hanya mengasumsikan hiperviskositas sebagai penyebab utama. Studi juga menunjukkan tidak ada bukti flebotomi pre-operasi meningkatkan sifat koagulatif, meskipun telah direkomendasikan dan dipraktikkan di masa lalu.²⁵

Prosedur flebotomi yang sering dan berulang tanpa indikasi yang sesuai dapat memberikan luaran buruk, yaitu defisiensi besi kronis. Simpanan besi serum dapat menurun, sehingga produksi eritrosit menurun dan akan cenderung lebih kecil dari ukuran normal (mikrositik). Eritrosit mikrositik cenderung lebih kaku dan tidak mudah berubah bentuk dibandingkan eritrosit normal, sehingga menyebabkan peningkatan risiko gejala hiperviskositas dan kejadian serebrovaskular.^{43,44} Secara paradoks, kondisi defisiensi besi akan meningkatkan viskositas darah dan mengganggu oksigenasi jaringan, sehingga meningkatkan risiko stroke.³ Terdapat laporan kasus TIA yang terjadi setelah proses flebotomi pasien PJB sianotik.⁴⁵ Stroke mikroemboli disertai penurunan akut saturasi oksigen terjadi pada kasus tersebut. Antikoagulasi yang dilakukan pada pasien tersebut berpotensi membahayakan pasien PJB sianotik.⁴⁵ Selain itu, prosedur yang dilakukan tanpa disertai penggantian volume cairan adekuat juga dapat menyebabkan

hipotensi. Hipotensi yang tidak tertangani dengan baik dapat menyebabkan serangan sianosis, kejang, hingga stroke. Kondisi ini harus diperhatikan dalam mempertimbangkan prosedur flebotomi.^{3,46,47}

Kadar hematokrit dan volume sel darah merah sangat dipengaruhi defisiensi besi. Viskositas darah, tekanan vena sentral, dan volume sekuncup yang berubah disertai resistensi aliran pembuluh darah sistemik dapat signifikan. Saat pasien terbukti mengalami kondisi defisiensi besi, maka pemberian terapi pengganti zat besi harus sesegera mungkin dilakukan. *Ferrous sulfate* dosis rendah per oral bertujuan mencegah respons eritrositosis berlebihan (*hyperreactive*); zat besi dapat diberikan parenteral jika pasien tidak dapat mentoleransi zat besi oral.^{3,46,47}

Risiko defisiensi besi dan eritrosit mikrositik lebih besar terjadi pada pasien yang menjalani prosedur flebotomi berulang tanpa indikasi medis yang jelas.^{48,49} Jika tubuh kekurangan zat besi, eritrosit yang diproduksi akan cenderung mikrositik karena sel darah merah tidak memiliki cukup besi untuk membentuk hemoglobin dalam jumlah adekuat.⁵⁰ Eritrosit akan menjadi kaku serta mengalami deformasi akibat *shear stress* di dalam mikrosirkulasi, sehingga risiko stroke akan menjadi lebih tinggi.²⁵

Flebotomi rutin juga kurang terbukti secara ilmiah.^{3,19,25} Prosedur flebotomi rutin dan berulang kali tanpa alasan medis yang jelas menyebabkan tubuh mengalami kehilangan zat besi dalam jumlah signifikan secara terus-menerus, sehingga akan memperparah risiko

defisiensi besi.^{3,19} Jika prosedur flebotomi berulang harus dilakukan, harus dipastikan terdapat interval waktu yang cukup untuk memungkinkan tubuh memulihkan cadangan zat besi.⁵¹ Flebotomi juga kadang dilakukan pada beberapa kondisi khusus, seperti kadar hematokrit yang tetap lebih tinggi daripada nilai awal dengan gejala-gejala hiperviskositas yang masih menetap atau didapat adanya bukti kerusakan organ akhir yang disebabkan oleh hiperviskositas. Prosedur ini pun harus dilakukan setelah mempertimbangkan manfaat dan risiko klinis.^{14,25}

Terlepas dari adanya perbedaan pendapat mengenai peran flebotomi terapeutik pada PJB dewasa sianotik, saat ini telah diterima secara luas bahwa prosedur ini harus dihindari penggunaannya dan hanya bagi pasien PJB dewasa yang menunjukkan gejala hiperviskositas atau dengan kadar hemoglobin atau hematokrit tinggi.^{39,44} Flebotomi berulang harus dihindari karena dapat berisiko stroke.³³ Manfaat jangka pendek dan panjang flebotomi pada pasien PJB dewasa sianotik harus dipertimbangkan sesuai indikasi dan kaidah yang tepat demi luaran pasien yang lebih baik.^{3,17}

SIMPULAN

Walaupun dapat menurunkan massa sel darah merah dan viskositas serum, flebotomi harus dilakukan secara bijak sesuai indikasi. Flebotomi berulang belum menunjang manfaat, juga dapat memperburuk luaran pasien. Flebotomi terapeutik dapat dilaksanakan sebagai langkah penanganan darurat jika gejala hiperviskositas menetap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563–645. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA554.
2. Puspitasari F, Harimurti GM. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease. *Indones J Cardiol*. 2010 ;31(1):41–7. doi: 10.30701/IJC.V31I1.157.
3. Gangopadhyay D, Roy M, Laha S, Nandi D, Sengupta R, Chattopadhyay A. Hyperviscosity syndrome revisited. *Ann Pediatr Cardiol*. 2022; 15(3): 284. doi: 10.4103/APC.APC_157_21.
4. Srikanth KK, Lotfollahzadeh S. Phlebotomy. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Feb 1 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574569/>



5. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):455–63. doi: 10.1093/IJE/DYZ009.
6. Garne E. Atrial and ventricular septal defects – epidemiology and spontaneous closure. *J Matern Neonatal Med*. 2006;19(5):271–6. doi: 10.1080/14767050500433817 -
7. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122(22):2264–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343.
8. Van Der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Mulder BJM. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J*. 2012;164(4):568–75. doi: 10.1016/J.AHJ.2012.07.023.
9. Lytzen R, Vejlsstrup N, Bjerre J, Petersen OB, Leenskjold S, Dodd JK, et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol* 2018;3(9):829. doi:10.1001/JAMACARDIO.2018.2009
10. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
11. Strickland MJ, Riehle-Colarusso TJ, Jacobs JP, Reller MD, Mahle WT, Botto LD, et al. The importance of nomenclature for congenital cardiac disease: implications for research and evaluation. *Cardiol Young*. 2008;18(S2):92–100. doi: 10.1017/S1047951108002515
12. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult part I: shunt lesions. *Circulation*. 2008;117(8):1090–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714402
13. Willim HA, Cristianto, Supit AI. Critical congenital heart disease in newborn: early detection, diagnosis, and management. *Biosci Med J Biomed Transl Res*. 2021;5(1):107–16. <https://doi.org/10.32539/bsm.v5i1.180>.
14. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):e81–192. doi: 10.1016/J.JACC.2018.08.1029.
15. Oechslin E. Management of adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 2015;101(6):485–94. doi:10.1136/heartjnl-2012-301685.
16. Broberg CS, Jayaweera AR, Diller GP, Prasad SK, Thein SL, Bax BE, et al. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(4):595–9. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.019.
17. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med*. 2007; 22(12):1775–7. doi: 10.1007/s11606-007-0356-4.
18. Kendersky P, Krasuski RA. Intensive care unit management of the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(11):136. doi:10.1007/s11886-020-01389-9.
19. Griesman JD, Karahalios DS, Prendergast CJ. Hematologic changes in cyanotic congenital heart disease: a review. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;56:101193. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101193.
20. Park M, Salamat M. Park's the pediatric cardiology handbook-e-book [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=id&lr=&id=XXgWEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=park+pediatric+cardiology&ots=BhurjslI2f&sig=gK3R5zvHM99iUBry4H5OX5GXW4g>.
21. Park M. Pediatric cardiology for practitioners e-book [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=id&lr=&id=x7nzAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Park,+Myung+K.+Mosby,+Elsevier.+Pathophysiology+of+Cyanotic+Congenital+Heart+Defects.+5++ed.2008:+chapter+11.&ots=QryitVJQnK&sig=1vhFWXoVxanL0k04270wNwxb-fw>.
22. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, et al. 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(2):356–65. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.040.
23. Hjortshøj CMS, Kempny A, Jensen AS, Sørensen K, Nagy E, Dellborg M, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2017; 38(26):2060–7. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX201.
24. Benziger CP, Stout K, Zaragoza-Macias E, Bertozzi-Villa A, Flaxman AD. Projected growth of the adult congenital heart disease population in the United States to 2050: an integrative systems modeling approach. *Popul Health Metr*. 2015;13(1):1–8. doi:10.1186/s12963-015-0063-z.



25. Broberg CS. Challenges and management issues in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 2016;102(9):720–5. doi: 10.1136/S12963-015-0063-Z/FIGURES/4.
26. Wood P. The Eisenmenger syndrome: or pulmonary hypertension week reversed central shunt. *Am J Cardiol*. 1972; 30(2):172–4. doi: 10.1136/bmj.2.5099.755.
27. Jensen AS, Iversen K, Vejstrup NG, Hansen PB, Sondergaard L. Eisenmengers syndrom. *Ugeskr Laeger*. 2009;171(15):1270–5. doi: 10.5005/jp/books/12702_33.
28. Jensen AS, Idorn L, Thomsen C, Von Der Recke P, Mortensen J, Sørensen KE, et al. Prevalence of cerebral and pulmonary thrombosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 2015;101(19):1540–6. doi: 10.1136/HEARTJNL-2015-307657.
29. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, Pulido T, Gutiérrez G, Bautista E, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012; 7(3):268–76. doi:10.1111/J.1747-0803.2012.00633.X.
30. Kim KH, Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *J Blood Med*. 2016;7:139–44. doi: 10.2147/JBM.S108479.
31. Holsworth RE, Cho YI, Weidman JJ, Sloop GD, St. Cyr JA. Cardiovascular benefits of phlebotomy: relationship to changes in hemorheological variables. *Perfusion*. 2014;29(2):102–16. doi:10.1177/0267659113505637.
32. World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44294>.
33. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus*. 2014;12(Suppl 1):s75–83. doi:10.2450/2013.0299-12.
34. Warekois R, Robinson NR. Phlebotomy: worktext and procedures manual. 2015 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=id&lr=&id=t7vMBgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Warekois+MRS,+Robinson+R.+2013.+Venipuncture+Complication+in+Phlebotomy.+3rd&ots=82bYa5j73U&sig=ucEPmf-2Bp4HbLIYGUhsORKt9OY>.
35. Buowari OY. Complications of venepuncture. *Adv Biosci Biotechnol*. 2013;4:126–8. doi: 10.4236/abb.2013.41A018.
36. Medscape. Phlebotomy: background, indications, contraindications [Internet]. 2023 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1998221-overview>.
37. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med*. 2007;22(12):1775–7. doi: 10.1007/s11606-007-0356-4.
38. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):161–75. doi: 10.1111/BJH.15647.
39. Arvanitaki A, Gatzoulis MA, Opatowsky AR, Khairy P, Dimopoulos K, Diller GP, et al. Eisenmenger syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1183–98 doi: 10.1016/J.JACC.2022.01.022.
40. Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke*. 1978; 9(4):369–74. doi: 10.1161/01.STR.9.4.369.
41. Pearson TC. Rheology of the absolute polycythaemias. *Baillieres Clin Haematol*. 1987;1(3):637–64. doi: 10.1016/S0950-3536(87)80019-7.
42. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1993;87(6):1954–9. doi: 10.1161/01.CIR.87.6.1954.
43. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):768–72. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00196-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00196-9)
44. Borsani O, Varettoni M, Riccaboni G, Rumi E. Erythrocytosis in congenital heart defects: hints for diagnosis and therapy from a clinical case. *Front Med*. 2024;11:1419092. doi: 10.3389/FMED.2024.1419092/BIBTEX.
45. Salimipour H, Mehdizadeh S, Nemati R, Pourbehi MR, Pourbehi GR, Assadi M. Unusual neurologic manifestations of a patient with cyanotic congenital heart disease after phlebotomy. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:1–3. doi:10.1155/2015/924862.
46. Diller GP, Lammers AE, Oechslin E. Treatment of adults with Eisenmenger syndrome—state of the art in the 21st century: a short overview. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(4):1190. doi: 10.21037/CDT-21-135.
47. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, Kempny A, Swan L, Price L, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;267:79–83. doi:10.1016/J.IJCARD.2018.05.062.



48. Amaru R, Aguilar M, Velarde J, Mamani R, Paton D, Carrasco M. Post-phlebotomy microcytic erythrocytosis: a new clinical entity. *Rev Hematol Mex.* 2022;23(2):91–8. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.7835.
49. Hanzelina, Gunawijaya E, Yantie NPVK, Ariawati K. Mean corpuscular volume and red cell distribution width changes in uncorrected cyanotic congenital heart disease with repeated phlebotomy. *Asia Pacific J Paediatr Child Heal.* 2023;6:25–32.
50. Chaudhry HS, Kasarla MR. Microcytic hypochromic anemia [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470252/>.
51. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell.* 2017;168(3):344–61. doi:10.1016/j.cell.2016.12.034.