

## Laporan Kasus

**Leukafaresis pada Seorang Penderita Leukemia Myelositik Kronik Fase Kronik dengan Leukostasis**Huwainan Nisa Nasution,<sup>1</sup> Ugroseno Yudho Bintoro<sup>2</sup><sup>1</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, IndonesiaEmail: [huwainannisa@umsu.ac.id](mailto:huwainannisa@umsu.ac.id)**Abstrak**

Leukostasis adalah suatu keadaan patologik terjadinya sumbatan leukosit pada mikrovaskular. Leukostasis merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada leukemia myelositik kronik dengan presentasi 60% pada fase kronik. Keadaan leukostasis merupakan kegawatdaruratan dalam bidang hematologi, sehingga memerlukan tindakan sitoreduksi segera yaitu leukafaresis. Kami laporkan seorang wanita usia 59 tahun yang telah terdiagnosa leukemia myelositik kronik sejak 2 bulan yang lalu, datang dengan keluhan utama nyeri kepala, telinga berdenging dan mual yang menetap selama 2 minggu. Leukostasis didiagnosa dari klinis dan laboratorium dengan adanya hiperleukositosis dan gejala hipoksia jaringan saraf akibat hiperviskositas. Pada pasien dilakukan tindakan leukafaresis selama 4 jam, darah diproses 3.414 cc, leukosit yang terbuang 556 cc. Setelah leukafaresis dilakukan, gejala nyeri kepala dan telinga berdenging pada pasien menjadi hilang dan disertai dengan penurunan jumlah leukosit. Leukafaresis merupakan tindakan yang dapat mengontrol jumlah leukosit dalam jangka pendek. Keterlambatan atau tidak mendapatkan terapi leukafaresis pada pasien dengan leukostasis menyebabkan resiko kematian pada minggu pertama meningkat 20–40%.

**Kata kunci:** Leukemia myelositik kronik fase kronik, hiperleukositosis, leukostasis, leukafaresis.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).**PENDAHULUAN**

Leukemia mielositik kronik atau *chronic myelocytic leukemia* (CML) adalah keganasan sistem hematopoietik akibat translasi resiprokal pada kromosom 9 dan 22.<sup>1</sup> CML merupakan keganasan hematologi dengan jumlah penderita yang semakin meningkat setiap tahunnya. Prevalensi CML lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita dan perkiraan insiden di Amerika Serikat adalah 1 sampai 2 kasus per 100.000 orang per tahun dan median usia 67 tahun. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan peningkatan insiden, yaitu pada tahun 2006 hanya 58 penderita dan pada tahun 2014 mencapai 160 penderita CML.<sup>2</sup>

Manifestasi klinis pada CML fase kronik biasanya tidak spesifik dan tidak jarang asimptomatik. Pasien dapat

mengalami lemah, lesu dan penurunan berat badan atau gejala yang ditimbulkan dari pembesaran limpa, seperti rasa penuh saat makan, nyeri perut kiri atas atau adanya benjolan.<sup>1</sup> Namun pada keadaan tertentu, pasien dapat datang dengan keluhan lebih lanjut berupa pusing, nyeri kepala, bingung, tinitus, penglihatan kabur, kejang, papiledema, distensi vena retina, perdarahan retina, somnolence, stupor, delirium, koma dan ataksia. Gejala tersebut merupakan gejala hiperleukositosis yang menimbulkan keadaan leukostasis.<sup>3</sup>

Leukostasis merupakan keadaan terdapatnya sumbatan leukosit pada mikrovaskular. Keadaan ini paling sering terjadi pada CML dibandingkan leukemia lainnya, dengan presentasi 60% pada penderita CML fase kronik.<sup>4</sup> Leukostasis biasanya terjadi pada pasien

hiperleukositosis yaitu pasien dengan jumlah leukosit lebih dari 100.000/ $\mu$ L sehingga dapat menyebabkan obstruksi vaskular yang merangsang hipoksia jaringan. Leukostasis paling sering mengenai sistem neurovaskular dan respirasi.<sup>5</sup> Prinsip tatalaksana pasien dengan leukostasis harus dilakukan dengan segera karena diklasifikasikan sebagai kegawatdaruratan medis. Jumlah leukosit dapat diturunkan dalam waktu singkat dengan sitoreduksi segera berupa leukafaresis dan/atau kemoterapi. Leukafaresis merupakan tindakan yang bertujuan untuk menurunkan jumlah leukosit di sirkulasi dengan cara memisahkan dan membuang leukosit dari komponen lainnya, kemudian komponen yang masih dibutuhkan dikembalikan ke tubuh.<sup>3</sup> Pada kasus ini akan dilaporkan lebih lanjut pasien CML fase kronis dengan gejala leukostasis yang dilakukan tindakan leukafaresis.

## KASUS

Seorang perempuan, usia 59 tahun, datang ke Poli Hematologi RS pemerintah di Surabaya dengan keluhan nyeri kepala dialami sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Nyeri kepala bersifat seperti menusuk-nusuk di daerah kepala depan dan atas. Nyeri kepala muncul secara tiba-tiba tanpa faktor pencetus dan bersifat menetap. Nyeri kepala hilang sementara dengan obat penghilang nyeri, namun dapat muncul kembali beberapa jam setelah konsumsi obat. Riwayat nyeri kepala seperti ini sebelumnya tidak ada. Telinga berdenging dan mual dialami sejak 2 minggu yang lalu. Pasien mengeluhkan nafsu makan menurun 2 minggu ini dikarenakan mual. Pasien menyadari perutnya merongkol di perut kiri atas sejak 2 bulan ini. Dua bulan yang lalu pasien diagnosa dengan CML dan mendapat Hidroksiurea tablet 2 x 500 mg per-oral yang kemudian 2 minggu yang lalu dinaikkan dosisnya menjadi Hidroksiurea tablet 1 x 2 gram per-oral.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik dengan GCS 456.

Tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 92x/menit, irama teratur, kuat angkat, amplitudo normal, pernapasan 20x/menit, suhu aksiler 36,5 °C, skala nyeri dengan *visual analog scale* (VAS) 5. Berat badan 48 kg, tinggi badan 155 cm. Pemeriksaan kepala leher: konjungtiva anemis, sclera tidak icterus, tidak didapatkan sianosis atau dispneu. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan toraks tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan abdomen didapatkan splenomegali schuffner III-IV. Pemeriksaan ekstremitas tidak ditemukan kelainan.

Pada pemeriksaan penunjang ditemukan Hb 10,1 g/dL, leukosit 243.660/mm<sup>3</sup>, eritrosit 3.550.000 jt/ $\mu$ L, trombosit 262.000/mm<sup>3</sup>, MCV 86,8 fL, MCH 28,5 pg, MCHC 32,8 g/dl, neutrofil 83,2% (202.340/ $\mu$ L), eosinofil 5,8% (14.030/ $\mu$ L), basofil 2,7% (6.450/ $\mu$ L), monosit 5,6% (13.730/ $\mu$ L), limfosit 2,7% (6.150/ $\mu$ L). Pemeriksaan fungsi liver dan ginjal dalam batas normal. HbsAg non-reaktif. Hasil pemeriksaan protein Bcr-Abl (+). Pada hapusan darah tepi: eritrosit terdapat gambaran normokromik, anisopoikilositosis (normositik, ovalosit, *tear drop cell*), polikromasit (-), normoblast (-); leukosit terdapat kesan jumlah meningkat, didominasi seri myeloid dengan proporsi myeloblast 6%, promyelosit 5%, myelosit 17%, metamyelosit 11%, stab 8%, segmen 44%, dan sel lain eosinofil 6%, limfosit matur 3%; trombosit terdapat kesan jumlah meningkat, giant trombosit (+). Kesimpulan: CML fase kronis.

Pasien didiagnosa dengan CML fase kronis dengan leukostasis. Pasien diberikan terapi berupa Hidroksiurea tablet 1 x 2 gram per-oral dan dilakukan tindakan leukafaresis. Leukafaresis dilakukan selama 4 jam, darah diproses 3.414 cc, leukosit yang terbuang 556 cc. Kemudian dilakukan evaluasi paska dilakukannya tindakan leukafaresis. Pasien menyatakan sakit kepala menghilang, telinga berdenging menghilang, tidak ada keluhan lainnya. TD 120/80, nadi 82x/menit reguler, RR 20x/menit,  $t_{ax}$  37°C, VAS 0. Hasil laboratorium paska leukafaresis Hb 9.0

g/dL, leukosit 154.250/mm<sup>3</sup>, eritrosit 3.160.000 jt/ul, trombosit 501.000/mm<sup>3</sup>, MCV 86,1 fL, MCH 28,5 pg, MCHC 28,5 g/dl, neutrofil 89,8% (138.360/μl), eosinofil 3,3% (5.140/μl), basofil 1,4% (2.220/μl), monosit 3,9% (6.000/ μl), limfosit 1,6% (2.530/μl), Na 139 mmol/l, K 4,9 mmol/l, Cl 103 mmol/l, Ca 8 mg/dl, Asam urat 5,6 mg/dl. Pemeriksaan kadar glukosa darah, fungsi liver dan ginjal dalam batas normal.

Lima hari pasca leukafaresis, pasien menyatakan sakit kepala menghilang, tidak ada keluhan lainnya dengan hasil laboratorium Hb 10,5 g/dL, leukosit 19.090/mm<sup>3</sup>, eritrosit 3.820.000 jt/ul, trombosit 559.000/mm<sup>3</sup>, MCV 87,2 fL, MCH 27,5 pg, MCHC 31,5 g/dl, neutrofil 78,4% (14.990/μl), eosinofil 1,6% (300/μl), basofil 4,8% (910/μl), monosit 8,4% (1.600/μl), limfosit 6,8% (1.290/μl). Kemudian pasien dipulangkan. Pada pasien pemberian Hidroksiurea tab dihentikan sementara.

## PEMBAHASAN

Manifestasi klinis awal pada CML fase kronik dapat tidak spesifik. Beberapa pasien terdiagnosa pada saat masih asimtomatik, yaitu pada pemeriksaan kesehatan. Pasien lainnya mengalami manifestasi klinis berupa lemah, lesu dan penurunan berat badan atau gejala yang ditimbulkan dari pembesaran limpa, seperti rasa penuh saat makan, nyeri perut kiri atas atau adanya benjolan. Keluhan lainnya berupa keluhan akibat disfungsi granulosit atau trombosit jarang ditemukan, seperti infeksi, trombotosis atau perdarahan. Apabila bertambah berat, maka dapat timbul gejala berupa demam yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, penurunan berat badan yang signifikan, nyeri tulang dan sendi, perdarahan, trombotosis dan infeksi, dimana menunjukkan penyakit telah transformasi menjadi fase akselerasi maupun krisis blastik.<sup>1</sup> Pada pemeriksaan fisik didapatkan splenomegali ringan ataupun sedang. Splenomegali yang persisten pada pasien yang menjalani pengobatan menunjukkan tanda akselerasi penyakit. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan peningkatan leukosit (biasanya diantara 50-

400 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), disertai peningkatan granulosit immatur dan matur.<sup>6</sup> Biasanya jumlah blast di sirkulasi <5% atau jumlah blast dan promyelosit <10%, dengan didominasi oleh myelosit, metamyelosit dan bentuk batang. Jumlah trombosit biasanya meningkat dan ditemukan anemia normokrom normositer yang ringan. Pada pemeriksaan sumsum tulang ditemukan hiperseluler, dengan peningkatan dari rasio myeloid-eritroid. Presentasi blast sumsum tulang dapat normal maupun sedikit meningkat.<sup>1</sup> Analisa sitogenetik berupa pemeriksaan kromosom Philadelphia yang merupakan dasar penyebab terjadinya CML, yaitu abnormalitas kromosom akibat translokasi bagian gen *abelson murine leukemia* (ABL) pada kromosom 9 ke bagian *breakpoint cluster region* (BCR) pada kromosom 22 sehingga terjadi fusi gen BCR-ABL. Fusi gen ini menyebabkan peningkatan aktivitas protein tirosin kinase.<sup>7</sup> Pada kasus, awalnya pasien memiliki keluhan yang tidak spesifik berupa badan mudah terasa lelah, nafsu makan menurun namun penurunan berat badan belum ditemukan. Kemudian keluhan berkembang menjadi nyeri kepala yang persisten, telinga berdenging dan mual. Pada pemeriksaan fisik didapatkan splenomegali schuffner III-IV. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan leukosit 243.660/mm<sup>3</sup>, anemia normokrom normositer dengan Hb 10,1 g/dL, trombositosis dan hasil hapusan darah tepi yang menunjang ke arah CML fase kronis dengan hasil protein Bcr-Abl positif.

Diagnosis CML dapat dilakukan melalui pemeriksaan darah lengkap, hapusan darah tepi dan pemeriksaan sumsum tulang tidak harus dilakukan selama pemeriksaan hapusan darah tepi ditemukan tanda-tanda spesifik.<sup>6</sup> Analisa sitogenetik diperlukan dengan pemeriksaan kromosom Philadelphia (Ph) untuk menilai lesi genetik dan prognosis pada pasien.<sup>7</sup> CML dibagi dalam 3 fase, yaitu fase kronis, fase akselerasi dan fase krisis blastik. Pasien dikategorikan fase kronik apabila jumlah sel blast < 10% pada darah perifer dan sumsum tulang, fase akselerasi bila

jumlah sel blast  $\geq 15\%$  sel blast dan  $\geq 30\%$  sel promielosit pada darah perifer, dan fase krisis blastik apabila jumlah sel blast  $>20\%$  pada darah perifer dan sumsum tulang.<sup>8</sup> Pada kasus, pasien didiagnosis CML dari hasil laboratorium darah rutin, hapusan darah tepi dengan jumlah sel blast  $<10\%$  dimana mengarah ke fase kronis. Pada pasien tidak perlu dilakukan pemeriksaan sumsum tulang dikarenakan tanda-tanda khas dari CML.

Pada pasien dengan CML dapat ditemukan keadaan hiperleukositosis yaitu suatu keadaan dengan jumlah leukosit lebih dari  $100.000/\mu\text{L}$ . Keadaan ini biasanya dihubungkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan leukemia karena dapat menyebabkan leukostasis.<sup>9</sup> Leukostasis merupakan keadaan patologik terjadinya sumbatan leukosit pada mikrovaskular.<sup>4</sup> Hingga saat ini terdapat dua teori terjadinya leukostasis. Pertama, teori rheologikal, berhubungan dengan viskositas darah. Kedua, teori berkaitan dengan interaksi antara blast dan endotelium.<sup>3</sup>

Sistem neurovaskular dan sistem respirasi merupakan tempat yang paling sering terkena pada leukostasis.<sup>5</sup> Apabila obstruksi mengenai sistem neurovaskular maka akan menimbulkan gejala hiperviskositas berupa pusing, nyeri kepala, bingung, tinitus, penglihatan kabur, kejang, papiledema, distensi vena retina, perdarahan retina, somnolence, stupor, delirium, koma dan ataxia.<sup>3</sup> Pada pemeriksaan dapat ditemukan kelainan fokal dan perdarahan retina. CT Scan dan MRI kepala dapat ditemukan perdarahan intrakranial, namun pada leukostasis tahap awal bisa ditemukan hasil normal. Apabila obstruksi mengenai sistem respirasi maka akan menimbulkan sesak nafas, takipnea dan hipoksemia, yang disertai suara tambahan pada auskultasi. Foto rontgen atau CT Scan toraks dapat menunjukkan adanya interstisial bilateral atau infiltrat alveolar.<sup>10</sup> Manifestasi lain yang jarang terjadi misalnya iskemia akut dari kaki, trombosis vena ginjal dan priapism. Diagnosis leukostasis jarang dilakukan

secara lengkap. Hampir dari keseluruhan kasus, klinisi mendiagnosa dari keadaan klinis pasien dan memulai tatalaksana yang agresif untuk leukostasis pada saat ditemukan gejala neurologik, pernafasan atau tanda lain leukostasis pada pasien dengan hiperleukositosis.<sup>3,4</sup> Pada kasus, 2 bulan setelah didiagnosis dengan CML, pasien menyeluhkan nyeri kepala persisten, telinga berdenging dan mual. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan hiperleukositosis yaitu leukosit  $243.660/\text{mm}^3$ . Pasien didiagnosa dalam keadaan leukostasis berdasarkan klinis dan laboratorium. Pasien berada pada leukostasis tahap awal berupa gejala hipoksia jaringan yaitu nyeri kepala. Pasien direncanakan sitoreduksi segera melalui tindakan leukafaresis.

Prinsip tatalaksana pasien dengan leukostasis harus dilakukan dengan segera karena diklasifikasikan sebagai kegawatdaruratan medis.<sup>3,4</sup> Jumlah leukosit diturunkan dalam waktu yang singkat, yaitu dilakukan dengan sitoreduksi berupa leukafaresis dan/atau kemoterapi.<sup>3,5</sup> Leukafaresis diindikasikan sebagai terapi untuk mengontrol jumlah leukosit jangka pendek. Leukafaresis pada pasien CML biasanya dilakukan pada dua keadaan, yaitu keadaan hiperleukositosis dengan gejala leukostasis dan pada pasien CML yang dalam keadaan hamil yang dikontrol dengan leukafaresis tanpa kemoterapi pada bulan-bulan awal kehamilan, karena kemoterapi dapat sangat beresiko bagi fetus dan kehamilan pasien.<sup>11,12</sup> Leukafaresis dilakukan dengan prinsip memisahkan dan membuang sejumlah leukosit dari komponen lain. Komponen lain yang masih dibutuhkan kemudian dialirkan kembali ke tubuh. Leukafaresis dapat menurunkan sebanyak 20-50% jumlah leukosit di perifer.<sup>13</sup>

Indikasi utama dilakukannya leukafaresis adalah adanya leukostasis. Beberapa ahli juga melakukan leukafaresis pada pasien tanpa disertai gejala leukostasis dengan tujuan mencegah munculnya leukostasis dan menurunkan kemungkinan terjadinya sindrom tumor



lisis.<sup>3</sup> Menurut *The American Society for Apheresis* (ASFA) 2013, pasien leukemia dengan kondisi leukostasis memiliki indikasi 1B untuk dilakukan leukafairesis yaitu rekomendasi kuat karena didukung dengan data *randomized controlled trial* (RCT) dengan beberapa keterbatasan, sedangkan leukafairesis sebagai profilaksis memiliki indikasi 2C yaitu rekomendasi lemah karena hanya berdasarkan penelitian observasional.<sup>14</sup> Sebuah penelitian menyatakan leukafairesis dapat menurunkan mortalitas pada dua minggu pertama, namun tidak dapat memperbaiki prognosis jangka panjang pada pasien.<sup>3,15</sup> Pada kasus, karena gejala pasien mengarah kepada leukostasis maka diperlukan sitoreduksi segera berupa leukafairesis. Indikasi leukafairesis pada pasien ini adalah karena keadaan leukostasis dan optimalisasi pengobatan hidroksiurea. Selama leukafairesis hemodinamik pasien stabil. Setelah leukafairesis dilakukan, gejala nyeri kepala menghilang, disertai dengan penurunan jumlah leukosit dari 246.000/mm<sup>3</sup> menjadi 154.250/mm<sup>3</sup>.

Pemantauan terbaik untuk leukafairesis yang adekuat adalah gejala yang berkurang pada pasien. Selain itu, jumlah leukosit sebelum dan sesudah leukafairesis perlu diperiksa sebagai bagian dari pemantauan hasil.<sup>3</sup> Frekuensi leukafairesis yang akan dilakukan pada pasien tergantung pada pencapaian tujuan dari leukafairesis itu sendiri. Apabila satu prosedur sudah dapat mencapai tujuan, maka tidak perlu dilakukan pengulangan prosedur pada pasien.<sup>10</sup> Hal lain yang perlu diperhatikan adalah komplikasi leukafairesis, diantaranya adalah hipokalsemia dan kehilangan darah. Hipokalsemia dapat terjadi dikarenakan peningkatan toksisitas sitrat dimana penggunaan antikoagulan sitrat akan berikatan dengan kalsium bebas pada plasma sehingga membentuk kalsium sitrat yang menurunkan jumlah kalsium bebas pada pasien.<sup>3,9</sup> Pencegahan terjadinya hipokalsemi dapat dilakukan dengan memperlama durasi prosedur, menurunkan jumlah antikoagulan yang

digunakan dan pemberian suplemen kalsium secara intravena maupun oral. Apabila tidak dapat dicegah, maka akan menimbulkan kram otot, kaku dan kejang. Kehilangan darah juga dapat menjadi komplikasi pada pasien yang dilakukan leukafairesis dengan derajat kehilangan eritrosit dan leukosit yang bervariasi. Penurunan dari hemoglobin atau hematokrit akan menjadi lebih besar apabila dilakukan infus cairan selama prosedur dilakukan. Maka dari itu lebih baik diberikan transfusi darah di akhir dari prosedur leukafairesis pada saat viskositas darahnya menurun.<sup>3</sup> Leukafairesis yang dilakukan pada pasien dapat dikatakan berhasil dikarenakan secara klinis nyeri kepala menghilang setelah leukafairesis dan terdapat penurunan jumlah leukosit sebanyak 37%. Pada pasien tidak ditemukan efek samping dari leukafairesis berupa hipokalsemia, namun ditemukan penurunan Hb dari 10,2 g/dL menjadi 9,0 g/dL. Saat ini leukafairesis dilakukan sebanyak satu kali pada pasien dan belum memerlukan leukafairesis lanjutan, dikarenakan secara klinis keadaan leukostasis sudah teratasi dan pasien berespon baik terhadap hidroksiurea.

Faktor prognosis pada pasien CML bervariasi. Sebelum ditemukannya imatinib mesylate, kematian terjadi pada 10% pasien dalam 2 tahun dan 20% pasien dalam 1 tahun, dimana median *survival* adalah 40 tahun. Pada saat ini, ditemukan beberapa model yang dapat memprediksi prognostik pasien, diantaranya adalah Indeks Sokal yang diterapkan pada pasien yang menjalani kemoterapi, dengan mengidentifikasi persentase blast di sirkulasi, ukuran limpa, jumlah trombosit, usia dan evolusi klonal sitogenetik.<sup>1</sup> Pada tahun 2011, *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS) memperkenalkan standar yang mengukur efek dari pengobatan imatinid, dimana model ini dapat digunakan untuk menilai prognosis pasien.<sup>16</sup> Pada kasus, pasien prognosisnya adalah dubia et bonam, dikarenakan dengan Indeks Sokal 0,8 yaitu intermediate. Pada pasien hingga saat ini menunjukkan

respon yang baik terhadap pengobatan yang diberikan.

## KESIMPULAN

Leukostasis merupakan komplikasi yang sering terjadi pada CML. Leukostasis merupakan keadaan gawat darurat dalam bidang hematologi yang memerlukan sitoreduksi segera yaitu dengan tindakan leukafairesis. Leukafairesis diindikasikan sebagai terapi untuk mengontrol jumlah leukosit jangka pendek dengan prinsip memindahkan leukosit dari tubuh, memisahkan serta mempertahankan satu atau lebih komponen. Komplikasi leukafairesis yang perlu diperhatikan adalah hipokalsemia dan kehilangan darah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wetzler M, Marcucci G, Bloomfield CD. Chapter 14 Acute and Chronic Myeloid Leukemia. Harrison's 2nd Edition Hematology and Oncology. In: Longo DL, editors. McGraw Hill Education; 2013. 175-181.
2. Bintoro SUY. Chapter 2 Karakteristik Klinis CML. In: Chronic Myelogenous Leukemia Patogenesis, Diagnosis dan Terapi. Surabaya: Global Persada Press; 2014.
3. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, Leukostasis and Leukapheresis: Practice Management. Blood Reviews. 2012; 26: 117-22.
4. Veljkovic D, Kuzmanovic M, Micic D, Serbic-Nonkovic O. Leukapheresis in Management Hyperleucocytosis Induced Complications in Two Pediatric Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. Transfusion and Apheresis Science. 2012; 46: 263-7.
5. Santis GCD, Oliveira LCOD, Romano LGM, Prado BDPA, Simoes BP, Rego EM, *et al.* Therapeutic Leukapheresis in Patient with Leukostasis Secondary to Acute Myelogenous Leukemia. Journal of Clinical Apheresis. 2011; 26: 181-5.
6. Hatton CSR, Hughes-Jones NC, Hay D, Keeling D. Chapter 11 Neoplastic Disorders of Myeloid Cells. In: Haematology Lecture Notes 9th Edition. Wiley-Blackwell; 2013: 98-100.
7. Mehta AB, Hoffbrand AV. Chapter 24 Chronic Myeloid Leukemia (BCR-ABL1 Positif). Haematology at a Glance Fourth Edition. Wiley-Backwell; 2014: 70-71.
8. Khan N, Abbas A. A Review of Chronic Myeloid Leukemia and Its Pharmacotherapy. International Journal of Pharmacotherapy. 2014; 4(2): 65-67.
9. Blum W, Porcu P. Therapeutic Apheresis in Hyperleukocytosis and Hyperviscosity Syndrome. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2007; 33(4): 350-4.
10. Becker J, Alcorn K. Therapeutic Cytapheresis-Red Blood Cell Exchange, Leukapheresis and Thrombocytopenesis (Plateletpheresis). In: Handbook of Transfusion Medicine. Academic Press; 2001.
11. Lichtman MA, Beutler E, Sfligsohn U, Kaushansky K, Kipps TO. Chapter 88 Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders. In: Williams Hematology Seventh Edition. New York: McGraw Hill Education; 2007.
12. Morris a, McMullin MF, Benson G. Management of Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukaemia During a Twin Pregnancy Using Leucapheresis: Case Report and Review of The Literature. Transfusion and Apheresis Science. 2015; 10 (01.002): 1-5.
13. Singh H, Orasad BNS, Jagdish, Batra A. Hyperleukocytosis Associated Pulmonary Leukostasis in Acute Leukemia. Journal Association of Physicians India. 2006; 54: 405-7.
14. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger NL, *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. Journal of Clinical Apheresis. 2013; 28: 145-284.
15. Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic Leukapheresis in Hyperleukocytic Leukemias-The Experience of a Tertiary Institution in Singapore. Annals Academy of Medicine Singapore. 2005; 34: 299-34.
16. Sweet K, Zhang L, Pinilla-Ibarz J. Biomarkers for Determining The Prognosis Chronic Myelogenous Leukemia. Journal of Hematology & Oncology. 2013; 6(54): 2-9.