



Avascular necrosis of femoral head (AVNFH): Kasus yang jarang ditemui sebagai gejala fase kronik pada pasien *chronic myelogenous leukemia* dewasa dengan terapi nilotinib

Ni Kadek Seri Mahayanti^{1*}, Dewa Gde Agung Budiayasa²



Chronic myelogenous leukemia (CML) is a malignant clonal disorder of hematopoietic stem cells characterized by abnormal proliferation and accumulation of immature granulocytes. Avascular necrosis (AVN) is a rare case in CML patients where a systematic review reported only 21 cases from 1984 to 2021 of which 17 cases were avascular necrosis of the femoral head (AVNFH) and 3 cases were associated with treatment with tyrosine kinase inhibitors, namely imatinib, dasatinib and nilotinib. We report a 51-year-old male patient with complaints of hip joint pain. The patient was diagnosed with CML from bone marrow examination with hypercellular results and PCR examination which detected the presence of BCR-ABL transcription in the form of b2a2 fusion. The patient received nilotinib 200 mg every 12 hours. The diagnosis of avascular necrosis was established from clinical symptoms and radiological examination. The patient was planned to undergo a total hip replacement.

Keywords: *Avascular necrosis of femoral head, chronic myelogenous leukemia, nilotinib.*

Chronic myelogenous leukemia (CML) adalah kelainan klonal malignan dari *stem cell hematopoetic* yang ditandai dengan kelainan proliferasi dan akumulasi imatur granulosit. *Avascular necrosis* (AVN) sangat jarang ditemui pada pasien CML dimana sebuah *systematic review* melaporkan hanya terdapat 21 kasus dari tahun 1984 hingga 2021 dengan 17 kasus merupakan *avascular necrosis of the femoral head* (AVNFH) dan 3 kasus diantaranya dihubungkan dengan pemberian terapi *tyrosine kinase inhibitors* yaitu imatinib, dasatinib serta nilotinib. Kami melaporkan pasien laki-laki berusia 51 tahun dengan keluhan nyeri sendi pinggul. Pasien didiagnosis menderita CML dari pemeriksaan sumsum tulang dengan hasil hiperseluler dan pemeriksaan PCR yang mendeteksi adanya transkripsi BCR-ABL dalam bentuk fusi b2a2. Pasien mendapat terapi nilotinib 200 mg setiap 12 jam. Diagnosis avascular nekrosis ditegakkan dari gejala klinis dan pemeriksaan radiologi. Pasien direncanakan menjalani *total hip replacement*.

Kata kunci: *Avascular necrosis of femoral head, chronic myelogenous leukemia, nilotinib.*

¹Dokter Magang SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Sanjiwani, Gianyar, Bali, Indonesia;

²Kepala SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Sanjiwani, Gianyar, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:

Ni Kadek Seri Mahayanti;
 Dokter Magang SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Sanjiwani, Gianyar, Bali, Indonesia;
mahayantiseri@yahoo.com

Tanggal diterima :16 Juni 2023

Tanggal Disetujui : 17 Juli 2023

Tanggal Diterbitkan : 31 Oktober 2023

PENDAHULUAN

Chronic myelogenous leukemia (CML) adalah kelainan klonal malignan dari *stem cell hematopoetic* yang ditandai dengan kelainan proliferasi dan akumulasi imatur granulosit.¹ CML terkait dengan translokasi t (9;22) pada kromosom *Philadelphia*. CML sering terjadi pada orang dewasa dengan kisaran usia 50 tahun.² CML dibagi menjadi beberapa fase yaitu fase kronis, fase akselerasi dan fase krisis blatik.³ CML diawali dengan fase kronis berlangsung selama 3-5 tahun yang dapat berlanjut menjadi fase akselerasi dan fase blastik, yang umumnya berakibat fatal.⁴ Leukostasis merupakan salah satu komplikasi dari CML dan ditandai dengan oklusi parsial atau total dari mikrosirkulasi dengan agregasi sel leukemia dan thrombus sehingga memicu gejala pernapasan, optalmik

atau neurologis.^{1,2}

Keterlibatan tulang dalam leukemia myeloid kronis (CML) terjadi pada 3%-5% kasus. Abnormalitas skeletal berkembang selama fase kronis CML berhubungan dengan proses ektopik dari metaplasia myeloid. *Avascular necrosis* (AVN) pada tulang merupakan manifestasi osseous yang jarang dari leukemia. AVN biasanya terjadi pada 0,12% - 10% limfoma dan leukemia akut (terutama leukemia limfoblastik akut) terutama setelah pengobatan dengan kortikosteroid atau radioterapi.^{5,6} AVN tulang terjadi pada area dengan sirkulasi kolateral yang rendah. Area yang paling sering mengalami AVN adalah *head femur, head humerus, femoral condyles and tibial plateau*.⁷ AVN terjadi sebagai komplikasi adanya trauma atau nontrauma. Kasus AVN paling banyak terjadi akibat nontrauma seperti penggunaan kortikosteroid yang berlebihan

dan konsumsi alkohol. Kondisi nontrauma lain yang dapat memicu AVN adalah koagulopati, hemoglobinopati (*sickle cell disease*), penyakit hati kronis, gout, hiperlipidemia idiopatik, *metabolic bone disorders*, kehamilan, radiasi, kemoterapi, merokok, lupus eritematosus sistemik.⁸ Koagulopati dapat terjadi secara sekunder sebagai akibat dari kompresi ekstravaskular seperti pada *marrow fat enlargement*, gangguan dinding pembuluh darah (seperti kemoterapi, radiasi), atau kejadian tromboemboli. Kondisi iskemik dapat menyebabkan subkondral infark pada tulang.^{4,8}

Sebuah *systematic review* oleh Al-Mashdali dkk. tahun 2022 yang mengumpulkan 18 artikel ilmiah dari tahun 1984 hingga 2021 menyatakan terdapat 21 kasus AVN pada pasien CML dimana 17 kasus dengan *avascular necrosis of the femoral head* (AVNFH) dan 4 kasus dengan *osteonecrosis of jaw* (ONJ). Sebanyak 5 pasien dengan AVNFH dikaitkan dengan terapi interferon alfa dan sebanyak 3 pasien AVNFH yang menerima *tyrosine kinase inhibitors* (TKI) untuk CML. Salah satu pasien diketahui menderita AVN setelah mendapat terapi nilotinib selama 9 bulan.⁹ Kasus AVN pada pasien CML sangat jarang dilaporkan sehingga kami melaporkan kasus seorang laki-laki dewasa dengan CML bermanifestasi sebagai *avascular necrosis of the femoral head* (AVNFH).

ILUSTRASI KASUS

Pasien adalah seorang pria berusia 51 tahun yang dirawat inap pertama kali di RSUD Sanjiwani dengan keluhan demam sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh mual dan muntah serta nyeri kepala. Pasien mengeluhkan nyeri di pangkal paha sejak 20 hari sebelumnya. Pada hari kedua rawat inap pasien mengeluh nyeri pada perut kanan atas. Pasien mengeluhkan nyeri pada pangkal paha bertambah parah. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit kronik dan konsumsi obat dalam waktu lama sebelumnya. Pasien bekerja sebagai petani dan tinggal di desa. Pasien tidak merokok namun anak pasien merupakan perokok aktif. Pasien tidak memiliki riwayat kanker pada keluarga. Pasien sering menggunakan pestisida di sawah dan mengangkat beban berat saat bekerja.

Tekanan darah pasien 120/70 mmHg, denyut nadi 84 kali/menit, suhu 39,7°C dan laju pernapasan pasien 22 kali/menit. Pada pemeriksaan fisik, sklera mata tidak ikterik dan konjungtiva anemis. Tidak ada pembesaran kelenjar getah bening di daerah leher. Pemeriksaan dada ditemukan suara napas vesikular, tidak ada mengi dan ronki. Batas kiri jantung normal serta bunyi jantung berupa S1 dan S2 yang normal, tidak ada murmur atau *gallop*. Pada abdomen ditemukan *murphy sign* positif. Hepar terpalpasi 3 jari di bawah arcus costae dan 3 jari di bawah *proesus xyphoideus*. Terdapat pembesaran lien. Suara bising usus normal. Ekstremitas terasa hangat dan tidak ada pitting edema pada daerah pretibia.

Pemeriksaan darah lengkap diperoleh hasil hemoglobin 9,0 gr/dL, leukosit 23.280 /uL, trombosit 273.000 /uL, MCV 86,8 fL, MCH 28,5 pg. Neutrofil 20,49 / 88%, limfosit 2,09 / 9%, monosit 0,47 / 2,1%, eosinofil 0,06 / 0,2%, dan basofil 0,17 / 0,7%. Pemeriksaan fungsi ginjal meliputi ureum 102 mg/dL dan kreatinin 1,22 mg/dL. Pemeriksaan fungsi hati SGOT 41 U/L dan SGPT 50 U/L. Pemeriksaan elektrolit natrium 136 mmol/l, kalium 41 mmol/l dan klorida 103 mmol/l. Pemeriksaan HbsAg negatif. Pemeriksaan bilirubin total 1,2 mg/dL dengan bilirubin direk 0,1 mg/dL dan bilirubin indirek 0,7 mg/d. Setelah hari kedua rawat inap, pemeriksaan darah lengkap kembali dilakukan karena kondisi anemis nampak lebih berat dan didapatkan hasil sebagai berikut hemoglobin 5,7 gr/dL, leukosit 26.530 /uL, trombosit 362.000 /uL, MCV 86 fL, MCH 28 pg, neutrofil 23 / 86,7%, limfosit 2,3 / 8,7%, monosit 1,02 / 3,9%, eosinofil 0,09 / 0,3%, dan basofil 0,12 / 0,4%. Beberapa pemeriksaan dilakukan untuk mengetahui sumber infeksi seperti pemeriksaan urine, *thorax xray* dan ultrasonografi abdominal. Pemeriksaan urine dan *thorax xray* menunjukkan hasil normal. Ultrasonografi abdomen dilakukan untuk mengetahui adanya kemungkinan adanya kolelitiasis namun hasil pemeriksaan menunjukkan adanya hepatosplenomegali dengan hepar membesar berukuran 14,67 cm dan lien membesar berukuran 13,86 cm. Pasien didiagnosis dengan suspek kolesistitis karena adanya *murphy sign* positif sehingga terapi antibiotik empiris diberikan yaitu sefoperazone sulbactam 1 gr setiap 12 jam.

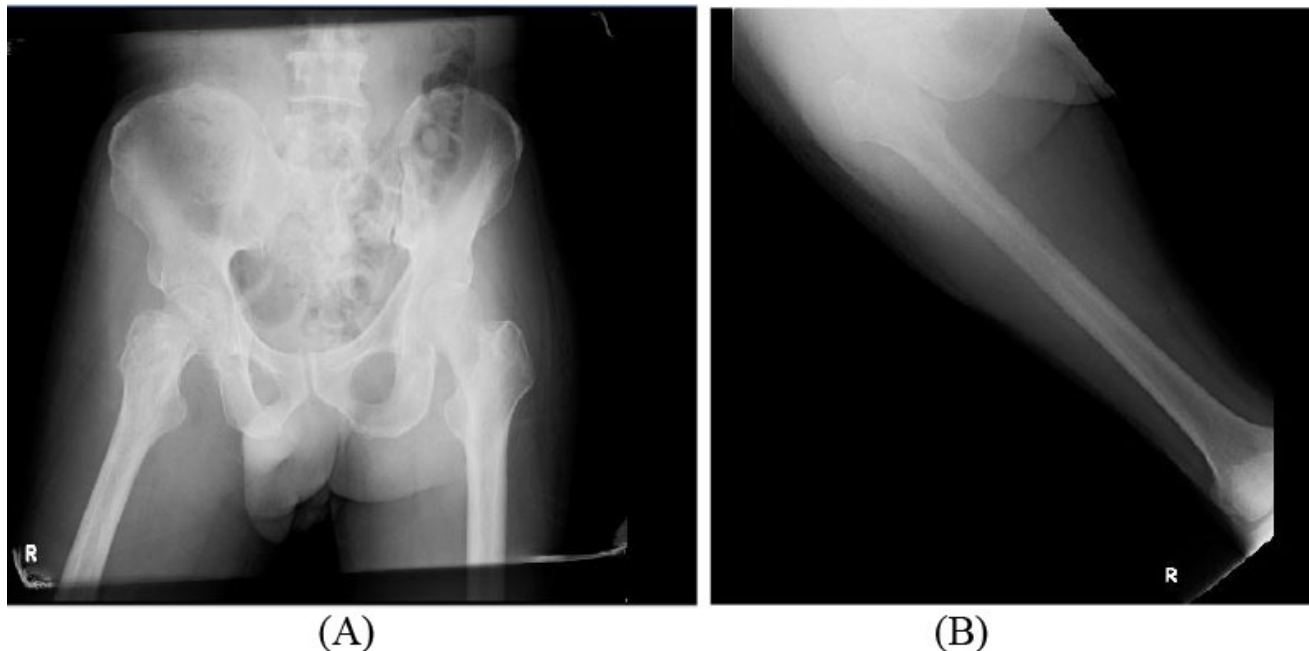
Keluhan nyeri pada pangkal paha dirasakan semakin berat sehingga pemeriksaan CT scan lumbosacral dilakukan untuk penegakkan diagnosis dan pemeriksaan menunjukkan adanya *paralumbal muscle spasm* dan tidak tampak kompresi maupun listesis. Pasien memperoleh transfusi sebanyak 5 kantong *packed red cell* (PRC) kemudian kembali dilakukan pemeriksaan darah lengkap dengan hasil hemoglobin 9,8 gr/dL, leukosit 119,93 /uL, trombosit 1.123.000 /uL, MCV 86,0 fL, MCH 28 pg, neutrofil 105,81 / 88,3%, limfosit 10,58 / 8%, monosit 1,89 / 1,5%, eosinofil 1,47 / 1,2%, dan basofil 0,18 / 0,1%. Setelah 7 hari terapi antibiotik dilakukan pemeriksaan darah lengkap dengan hasil leukositosis yang persisten sehingga dilanjutkan pemeriksaan kultur darah dengan hasil steril. Pasien dirujuk untuk pemeriksaan sumsum tulang dengan *assessment* sementara suspek *chronic myelogenous leukemia* (CML).

Selanjutnya pasien menjalani pemeriksaan hapusan darah tepi dan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang. Hasil pemeriksaan darah tepi yaitu anemia normokromik dengan hiperleukositosis dominan neutrofilia dan trombositosis dicurigai akibat CML dengan myeloblast berjumlah 6%. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang menunjukkan gambaran sesuai dengan CML fase kronis dimana tampak hiperseluler dengan ditemukannya stadium seri myeloid (myeloblast

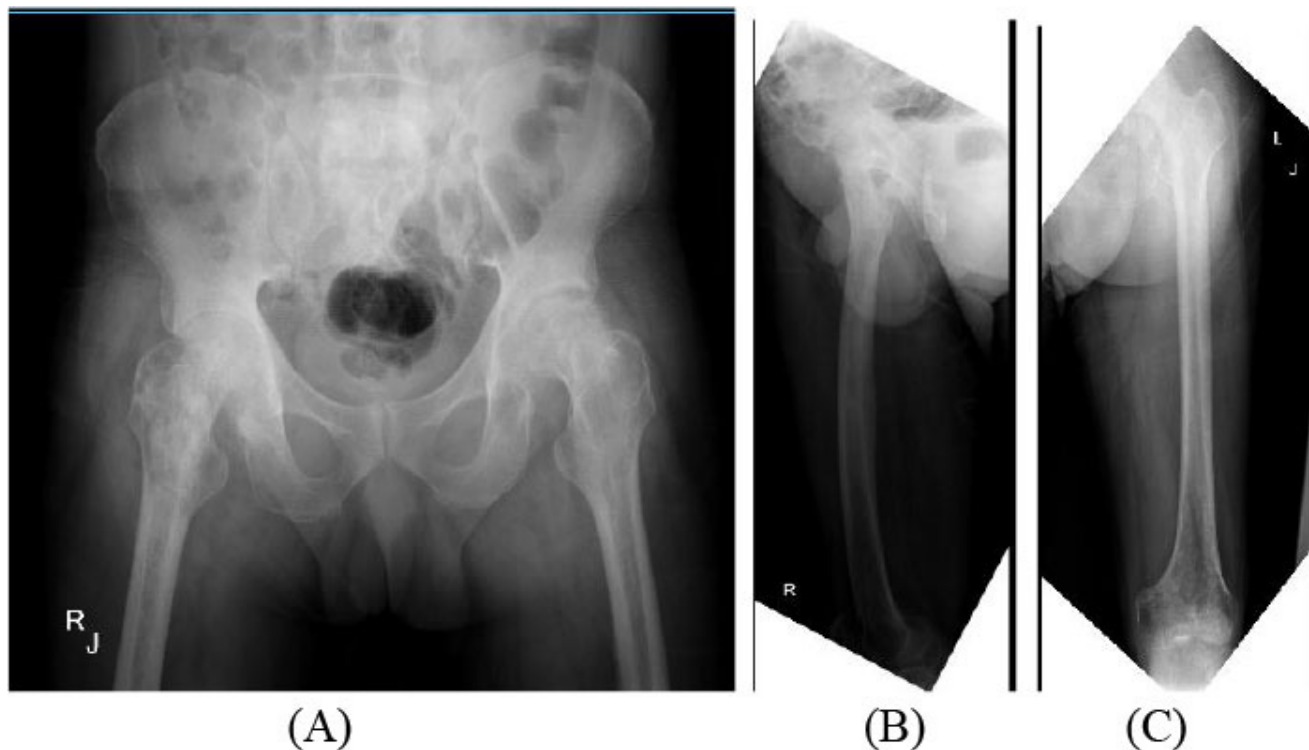


sampai dengan segment neutrofil) dan myeloblast yang ditemukan sejumlah 3%. Pemeriksaan PCR menunjukkan adanya transkripsi BCR-ABL dalam bentuk fusi b2a2, pengkode protein p210 (major breakpoint).

Selama 8 hari dirawat dan mendapat terapi analgetik, keluhan nyeri pada pangkal paha berkurang kemudian pasien mendapat terapi TKI yaitu nilotinib dengan dosis 200 mg setiap 12 kali selama 7 hari namun nyeri kembali dengan



Gambar 1. Pada pemeriksaan *bone survey pelvic AP* (A) dan *femur dextra AP* (B) tampak lesi osteolitik caput femur kanan dan *throchanter mayor* suspek *metastatic bone disease*.



Gambar 2. Pada pemeriksaan *pelvic xray AP* (A), *femur dextra AP* (B) dan *femur sinistra AP* (C) tampak lesi osteolitik *caput, neck* hingga *1/3 proximal os femur dextra* dan *os ischium* hingga *ramus inferior pubis kiri*. Tampak *subchondral cyst* dan *subchondral sclerosis* pada *acetabulum sinistra* dan *caput femur dextra*.

skala yang berat sehingga terapi diganti menjadi imatinib 200 mg per hari. Setelah 1 bulan menjalani terapi dengan imatinib, regimen terapi kembali diganti menjadi nilotinib 200mg setiap 12 jam karena setelah dilakukan pemeriksaan hapus darah tepi didapatkan hasil anemia normokromik normositer dengan leukositosis. Setelah 1 bulan menerima terapi nilotinib, kembali dilakukan pemeriksaan hapusan darah tepi dengan hasil anemia normokromik normositer dengan jumlah leukosit normal. Pemeriksaan darah lengkap kemudian dilakukan kembali dengan hasil hemoglobin 9,3 gr/dL, leukosit 4,58 /uL, trombosit 160.000 /uL, MCV 96 fL, MCH 33 pg. Pemeriksaan *pelvis xray* dilakukan dengan keluhan nyeri pada pangkal paha yang dirasakan kembali pasien. Pemeriksaan *pelvis xray* menunjukkan adanya lesi osteolitik pada os femur kanan yang tervisualisasi dicurigai proses metastasis. Pemeriksaan dilanjutkan dengan *bone survey* dan diperoleh lesi osteolitik *caput femur* kanan dan *throchanter mayor* suspek *metastatic bone disease* dengan cor serta pulmo yang tampak normal (**Gambar 1**).

Setelah 7 bulan terapi nilotinib keluhan nyeri pada pangkal paha masih dirasakan sehingga dilakukan pemeriksaan *pelvis xray* dan *femur xray* yang menunjukkan adanya AVN hip kiri gr IV sesuai *ficat and arlet classification* dimana gambarannya sesuai manifestasi leukemia pada *caput, neck* hingga *1/3 proximal os femur dextra* dan *os ischium* hingga *ramus inferior pubis kiri* serta tampak gambaran osteopenia pada *os femur bilateral*. Setelah 8 bulan mendapat terapi nilotinib dilakukan pemeriksaan darah lengkap kembali dan diperoleh pasien mengalami trombositopenia dimana trombosit sebesar 63.000 /uL sehingga dosis nilotinib diturunkan menjadi 150 mg setiap 12 jam. Kemudian 1 bulan setelahnya dilakukan evaluasi ulang dan kondisi trombositopeni masih bertahan dengan trombosit 38.000 /uL sehingga nilotinib dihentikan selama 2 minggu. Setelah trombosit perlahan naik dimulailah dosis nilotinib kembali hingga trombosit terakhir mencapai 118.000 /uL dengan dosis nilotinib 200 mg tiap 12 jam.

Kemudian pasien dikonsulkan ke Orthopedi dan dilakukan pemeriksaan *pelvis xray* dan *femur xray*. Hasil pemeriksaan radiologi kedua menunjukkan hasil yang sama sehingga direncanakan untuk menjalani operasi *total hip replacement* (**Gambar 2**).

PEMBAHASAN

CML ditandai dengan fase kronis yang berlangsung dalam 3-5 tahun, dan diikuti dengan fase fase akselerasi dan fase blastik. Pada fase kronik dapat timbul manifestasi seperti anemia, splenomegali, perdarahan, dan gejala konstitusional seperti kelelahan, lemah, penurunan berat badan serta demam. Adanya gejala sekunder seperti leukostasis dapat berkorelasi secara klinis.¹²

Lesi skeletal sangat jarang pada fase kronis CML dimana sekitar terjadi sekitar 3-5% dari semua kasus. Berbagai lesi tulang pada CML dapat berupa osteolisis, osteoporosis, osteosklerosis, reaksi periosteal dan fraktur.¹⁰ Lesi skeletal pada fase kronis CML dapat menjadi area metaplasia myeloid ektopik yang merupakan tanda pertama fase akselerasi yang berikutnya menjadi fase blastik. Nyeri tulang merupakan gejala mayor yang muncul pada pasien dengan lesi skeletal ataupun terjadi sebelum kelainan terdeteksi secara radiologi.⁵ AVN pada CML lebih sering terjadi pada usia yang lebih muda dengan rata-rata umur adalah $14,5 \pm 5,8$ tahun. *Juvenile skeleton* meningkatkan risiko AVN pada CML dengan hiperleukosit. Osteonekrosis disebabkan karena hipervaskularisasi pada *juvenile caput femoral* dan hal ini yang dapat menjelaskan AVN jarang ditemukan pada kasus CML dewasa.¹¹ Sebuah *systematic review* oleh Al-Mashdali dkk. tahun 2022 yang mengumpulkan 18 artikel ilmiah dari tahun 1984 hingga 2021 menyatakan terdapat 21 kasus AVN pada pasien CML dewasa dengan median umur adalah 39 tahun dan rasio antara laki-laki berbanding perempuan adalah 1:1.⁹ Pada kasus ini pasien merupakan laki-laki berusia 51 tahun yang memiliki keluhan demam dan nyeri pada pangkal paha.

Berbagai faktor traumatik dan nontraumatik berkontribusi terhadap etiologi AVN namun lebih umum disebabkan karena faktor trauma. Pada pasien dewasa, penggunaan kortikosteroid dan asupan alkohol yang berlebihan menjadi faktor risiko lebih dari 90% kasus. Faktor risiko nontrauma terjadinya AVN adalah adanya lupus eritematosus sistemik, antibodi antifosfolipid, *sickle cell hemoglobinopathies*, *Gaucher's disease*, trombofilia bawaan, atau infeksi HIV.^{4,8} Mekanismenya AVN pada CML dipicu beberapa kondisi seperti leukostasis, kompresi pembuluh darah oleh *leukemic foci* atau obstruksi vaskular oleh mikrotrombus yang berhubungan dengan DIC.⁹ AVN paling sering terjadi pada *caput anterolateral femoralis* namun dapat terjadi pada *caput humerus, condyles femoral, tibia* proksimal, vertebra, dan tulang kecil di tangan dan kaki. Banyak pasien memiliki keterlibatan bilateral dari pelvis, lutut, dan bahu saat terdiagnosis AVN.² Pada kasus terdapat lesi osteolitik *caput, neck* hingga *1/3 proximal os femur dextra* dan *os ischium* hingga *ramus inferior pubis kiri*. Tampak *subchondral cyst* dan *subchondral sclerosis* pada acetabulum sinistra dan *caput femur dextra*.

Leukostasis merupakan komplikasi CML dengan karakteristik oklusi parsial atau total dari mikrosirkulasi oleh sel leukemik dan thrombus yang memicu gejala respirasi, ophtalmik dan neurologi.¹⁰ Temuan klinis tambahan tetapi kurang umum meliputi distensi vena leher, *gallop* dan miokard iskemia, priapismus, iskemia ekstremitas akut, infark usus, trombosis vena ginjal, tuli bilateral, dan AVN.^{2,6} Mekanisme AVN pada CML masih belum dipahami namun



ada beberapa teori yang disampaikan termasuk leukostasis, kompresi vaskular oleh *leukemic foci* atau obstruksi vaskular oleh mikrotrombi pada DIC.⁹ Dalam laporan kasus oleh Gupta dkk. tahun 2003 yang melakukan *core biopsy* pada caput femur dari pasien CML dengan AVN dan diketahui adanya gambaran hiperseluler *leukemic foci* sehingga diperkirakan deposit leukemia bisa mengakibatkan kompresi vaskular yang menjadi mekanisme munculnya AVN. Trombositosis dapat menginduksi trombus pembuluh darah mikro merupakan faktor pemicu AVN.^{5,10} Pasien dalam kasus ini diawal perjalanan penyakit mengalami trombositosis dan leukositosis yang memicu kondisi leukostasis serta berkontribusi terhadap mekanisme munculnya AVN

Beberapa pasien mengalami gejala leukostasis dengan leukosit diatas 100.000/mm. *Myeloblast* leukemia memiliki *mean cell volume* (MCV) yang lebih besar daripada limfoblas sehingga leukostasis lebih sering terjadi pada AML atau CML dibandingkan pada pasien dengan ALL atau CLL. Leukostasis juga dapat terjadi akibat interaksi antara blast dan sel endothelial. Agregasi granulosit yang diinduksi komplemen adalah mekanisme leukostasis yang sudah banyak diampaikan dalam literature. Beberapa molekul adhesi (CD54, CD62E, CD62P, CD106) mengalami peningkatan regulasi dalam sel endotelial pada pasien AML dengan leukositosis. Blast memiliki kemampuan untuk sekresi sitokin seperti TNF- α dan interleukin-1 β yang akan memicu aktivasi endotelium. Aktivasi endotel vaskular oleh tumor nekrosis factor-alpha (TNF- α) akan meningkatkan adesi dari myeloblas.^{2,8}

Perkemabangan terapi CML telah melewati dua era yaitu era interferon alfa dan *tyrosine kinase inhibitor*. Sejauh ini terdapat 5 kasus AVN pada pasien CML yang mendapat terapi interferon alfa. Mekanisme terjadinya AVN pada pasien dengan CML pada pengobatan interferon dapat diakibatkan interaksi antara CML dan terapi interferon alfa yang memicu leukositosis atau trombositosis sehingga menyebabkan oklusi mikrosirkulasi dan berujung pada inhibisi angiogenesis, serta adanya beban menahan berat badan pada caput femoralis membuatnya semakin rentan. Era kedua untuk pengobatan CML dimulai dengan menggunakan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI). Beberapa kasus AVN telah dilaporkan pada CML dengan terapi TKI generasi pertama imatinib (Glivec®).^{4,13} Nataraj dkk. tahun 2014 telah melaporkan kasus pediatri dengan AVN terkait terapi Imatinib.¹⁴ Laporan kasus AVN terkait dasatinib dilaporkan oleh Yassin dkk. pada tahun 2015.⁴ Imatinib memiliki efek seperti interferon alfa yaitu menghambat angiogenesis, terutama melalui inhibisi *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) dan c-Kit yang mengurangi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Imatinib memiliki efek langsung yang mempengaruhi proses remodeling tulang. AVN juga dilaporkan pada pasien yang menerima terapi TKI lain seperti dasatinib dan nilotinib serta

mekanismenya kemungkinan besar mirip dengan Imatinib. Sehingga TKI terutama Imatinib, harus dianggap sebagai potensi faktor predisposisi untuk AVN pada pasien CML.⁹

AVN dapat diterapi dengan farmakologis/konservatif atau bedah namun dengan tujuan terapi lebih bersifat paliatif, karena saat ini tidak ada pengobatan yang terbukti secara total dapat menghentikan perkembangan penyakit. Operasi *hip replacement* adalah pilihan terakhir untuk mengatasi rasa sakit dan mencapai tujuan fungsional. AVN dapat mempersulit CML karena hiperviskositas dan leukostasis. Kesadaran tentang komplikasi akan membantu dalam diagnosis dan manajemen dini.^{10,11}

RINGKASAN

AVN pada CML adalah kondisi yang sangat jarang namun dapat menimbulkan tingkat morbiditas yang tinggi dan gejala sisa jangka panjang. AVN harus dipertimbangkan pada pasien dengan CML yang datang mengeluh nyeri sendi. AVN pada pasien CML sering menyerang caput femoralis. Diperlukan adanya deteksi dini dan penanganan yang tepat untuk mengetahui adanya AVN pada pasien CML. AVN dapat diterapi dengan farmakologis/konservatif atau bedah namun tujuan terapi lebih bersifat paliatif.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam laporan kasus ini.

ETIKA DALAM PUBLIKASI

Laporan kasus ini telah memperoleh *informed consent* dari pasien.

PENDANAAN

Laporan kasus ini didanai secara pribadi oleh peneliti.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam laporan penelitian ini baik dari pengumpulan data klinis pasien hingga penyusunan kerangka konsep dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Zafar MZ. Patient with chronic myeloid leukemia: a case study. *J Cancer Sci Ther.* 2017;9: 635-636.
- Moon JY, Kim BS, Yun HR, dkk. A case of avascular necrosis of the femoral head as initial presentation of chronic myelogenous leukemia. *Korean J Intern Med.* 2005;20:255-259.
- Thompson PA, Kantarjian H, Cortes JE. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia (CML) in 2015. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(10):1440-1454.



4. Yassin MA, Moustafa AH, Nashwan AJ, dkk. Dasatinib induced avascular necrosis of femoral head in adult patient with chronic myeloid leukemia. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2015;8:19-23.
5. Gupta D, Gaiha M, Siddaraju N, dkk. Chronic myeloid leukemia presenting with avascular necrosis of femur head. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2003;51:214-215.
6. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, dkk. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118(3):686-692.
7. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, dkk. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *The Lancet Haematology.* 2015;2(5):186-193.
8. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(3):459-474.
9. Al-Mashdali AF, Al-Dubai HN, Yassin MA. Avascular necrosis in patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review. *Acta Biomed.* 2022;93(1):1-11.
10. Suresh K, Bansal D, Prakash M, dkk. Avascular necrosis of femoral head as the initial manifestation of CM. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2014;31:568-573.
11. Hughes C, Patterson K, Murray M. Avascular necrosis of the femoral head in childhood chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;139(1):1.
12. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, dkk. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood.* 2019;7:2121-2129.
13. Tekkudan SF, Nityanand S. Nilotinib induced avascular necrosis of femoral head in an adult chronic myeloid leukemia patient. *J Clin Orthop Trauma.* 2018;9(Suppl 2):S26-S28.
14. Nataraj V, Kandasamy D, Bakhshi S. Imatinib-induced avascular necrosis of femur in childhood chronic myeloid Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:268-270.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
International License.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)