



HB E / Thalassemia Beta

Hendra Saputra¹, Saptino Miro²

¹Program Studi Penyakit Dalam Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Indonesia.

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia.

Corresponding Author: hendramcphoe100@gmail.com¹

Abstract: *Thalassemia is a blood disorder which characterized with decreased or absence of globin chain in red blood cell thus disrupted hemoglobin synthesis. Hb E/ β -Thalassemia is a thalassemia syndrome of intermedia severity with a very heterogeneous clinical spectrum. The most presented sign and symptoms in Hb E/ β -Thalassemia are pallor and abdominal mass enlargement. One of the most accurate and fast methods to diagnose thalassemia is High Performance Liquid Chromatography. Hb E/ β -Thalassemia based on clinical severity, can start with blood transfusions, and when serum ferritin level increased, it can also begin with iron chelation therapy to prevent complication from iron overload in the body. We have reported a case of a 28-year-old patient diagnosed with Hb E/ β -Thalassemia, with hemoglobin level is 5,1 g/dL and serum ferritin 1029 ng/mL, started to treat with blood transfusions and iron chelation therapy. Early detection on Hb E/ β -Thalassemia patient will give better outcome to prevent complications caused by the disease it self or treatment given.*

Keyword: *Hb E/ β -Thalassemia, Blood Transfusion, Iron Chelation.*

Abstrak: Thalassemia merupakan jenis kelainan darah yang ditandai dengan rendahnya atau kehilangan rantai globin pada sel darah merah sehingga mengganggu sintesis hemoglobin. Hb E/ Thalassemia beta merupakan salah satu bentuk Thalassemia beta intermedia dengan penampakan klinis yang heterogen. Keluhan yang dominan dari Hb E/Thalassemia beta yaitu pucat dan pembesaran organ abdomen. Salah satu metode untuk penegakan diagnosis dilakukan pemeriksaan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Tatalaksana Hb E/Thalassemia berdasarkan derajat keparahan klinis, dapat dimulai dengan transfusi darah, dan apabila terjadi peningkatan kadar ferritin dapat juga dimulai terapi kelasi besi untuk mencegah komplikasi yang diakibatkan oleh penumpukan besi di organ tubuh. Dilaporkan satu kasus pasien 28 tahun yang didiagnosis Hb E/Thalassemia beta, didapatkan kadar Hb 5,1 g/dL dan ferritin serum 1029 ng/mL sehingga ditatalaksana dengan transfusi darah dan terapi kelasi besi. Deteksi dini pada pasien HbE /Thalassemia beta akan mempermudah klinisi untuk mencegah komplikasi yang diakibatkan oleh penyakit dasar ataupun terapi yang akan diberikan.

Kata Kunci: Hb E/Thalassemia Beta, Transfusi Darah, Kelasi Besi

PENDAHULUAN

Thalassemia merupakan jenis kelainan darah yang ditandai dengan rendahnya atau kehilangan rantai globin pada sel darah merah sehingga mengganggu sistensis hemoglobin. Thalassemia merupakan penyakit hemolitik hereditas resesif yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin di dalam sel darah merah, yang ditandai dengan tidak adanya sintesis salah satu rantai globin α , β dan atau rantai globin lain yang membentuk struktur normal molekul hemoglobin utama.¹

Epidemiologi dan Etiologi

Kelainan ini telah ditemukan prevalensi tinggi di negara-negara tropis dan sub tropis di seluruh dunia, seperti Asia Tenggara, Mediterania, Subkontinen India, dan Afrika, dimana perkiraan tingkat prevalensi adalah 12-50% merupakan Thalassemia alfa dan 1-20% merupakan Thalassemia beta.²

Thalassemia alfa paling banyak terdapat di daerah Asia Tenggara dan China, dan paling sedikit ditemukan di Afrika, sedangkan Thalassemia beta pada umumnya terjadi di daerah Mediterania (Italia, Yunani) dan sedikitnya terdapat di China dan beberapa negara lainnya di Asia dan Afrika.⁴

Frekuensi pembawa sifat Thalassemia di Indonesia yang dilaporkan di Medan *carrier* Thalassemia beta 4,07%, Yogyakarta 6%, Banyumas 8%, Banjarmasin 3% dan beberapa daerah memiliki prevalensi hingga 10% dengan rata-rata frekuensi secara keseluruhan adalah 3-10%.³

Thalassemia diakibatkan oleh penurunan produksi salah satu rantai polipeptida globin (beta, alfa, gamma, delta) sehingga menyebabkan sistesis hemoglobin yang tidak seimbang, dan pewarisan penyakit thalassemia ini adalah autosomal resesif.⁴

Salah satu bentuk Thalassemia lainnya adalah Hemoglobin E (HbE). HbE, salah satu hemoglobinopati paling umum, dikarenakan mutasi di codon 26 yang merupakan milik dari gen rantai globin beta. Mutasi ini tidak hanya mempengaruhi struktur tetapi juga menurunkan produksi dari globin beta.⁴

Klasifikasi dan Manifestasi Klinis

Berdasarkan rantai globin yang kurang, dua golongan besar Thalassemia adalah Thalassemia alfa dan beta.¹

Thalassemia Alfa, terdapat 2 kopi dari gen globin alfa pada gen manusia yang terletak di kromosom 16, oleh karena itu di dalam sel diploid normal, terdapat 4 kopi gen untuk memproduksi protein tersebut. **Thalassemia Alfa (+)** : lebih atau kurang dari lima belas mutasi genetik yang dilaporkan, yang menyebabkan sintesis protein globin alfa yang terbatas secara general karena kehilangan fungsional dari paling tidak 1 gen globin alfa. Thalassemia alfa (+) dibagi menjadi 4 sub-klasifikasi yaitu

1. Thalassemia (- α/α), terjadi ketika tiga dari empat gen alfa fungsional yang diwariskan. Individu dengan kondisi ini memiliki pembawa yang asimtomatik untuk Thalassemia alfa. *Carrier* ini secara klinis normal atau dengan gejala anemia ringan.¹

2. Thalassemia (- $\alpha/-\alpha$), kondisi ini dikenal sebagai *trans-deletion* karena dua gen alfa yang sehat diwariskan, satu dari setiap 2 kromosom (- $\alpha/-\alpha$) sedangkan homozigot untuk Thalassemia alfa (+) (α/α) (dua pada kromosom yang sama) dikenal sebagai "*cis deletion*" menjadi "Thalassemia alfa minor" atau "Thalassemia alfa-1 trait".¹

3. Hemoglobin H, ketika hanya satu gen alfa sehat yang diwariskan (- $\alpha/-$), menghasilkan produksi masif dari hemoglobin H (HbH) meliputi tetramer dari surplus rantai beta. Kelainan ini dikenal dengan "*Hb H disease*".¹

4. Hemoglobin Bart's disease, ketika seluruh empat gen alfa yang hilang, kondisi yang terjadi dapat mengancam nyawa. Empat rantai globin gama terbentuk selama kehidupan janin di dalam kandungan yang menyatu untuk membentuk hemoglobin ireguler yang dikenal sebagai "*hemoglobin Bart's s*".¹

Thalassemia Beta, terjadi akibat mutasi yang mempengaruhi semua tahapan sintesis protein globin beta termasuk transkripsi, translasi, dan ketahanan produksi globin beta.¹

1. Thalassemia Beta Minor, dikenal sebagai thalassemia trait yang diakibatkan oleh satu gen globin beta yang tidak berfungsi, tapi secara umum kondisi ini tidak menyebabkan masalah yang signifikan dalam protein hemoglobin.¹

2. Thalassemia Beta Intermedia, kondisi dimana tidak adanya polipeptida beta pada hemoglobin secara sufisien menyebabkan keadaan anemia yang ekstrim dan isu medis yang serius, termasuk sesak nafas, perubahan bentuk tulang, ikterik ringan, dan pembesaran limpa. Kondisi ini ditandai oleh dengan memiliki dua gen abnormal pada individu yang terkena saat masih memproduksi beberapa

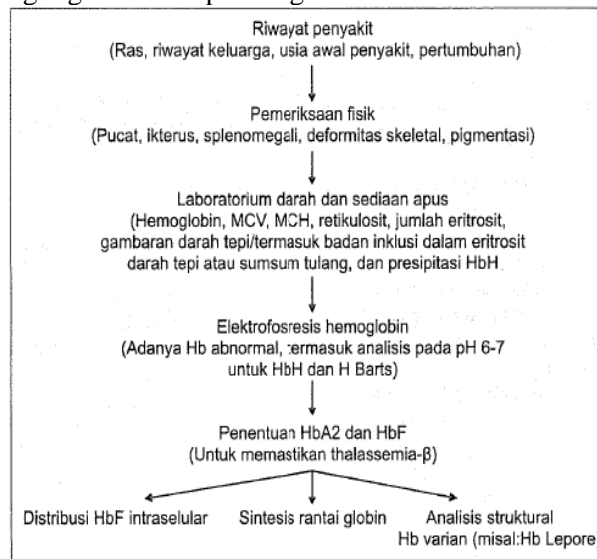
globin beta.¹

3. Thalassemia Beta Mayor, dikenal juga dengan “*Cooley’s anemia*” dan bentuk dari Thalassemia beta terberat dengan tidak adanya sintesis globin beta sehingga mencegah produksi dari jumlah signifikan HbA. Iregularitas berat dari sintesis rantai globin (alfa>>>beta) menyebabkan anemia mikrositik hipokrom yang ekstrim.¹

Gejala-gejala pada Thalassemia bergantung pada keparahan dan defek genetik. Semakin parah defek genetik, semakin sedikit jumlah hemoglobin yang dihasilkan semakin berat terjadinya anemia. Thalassemia minor biasanya bersifat *silent* dan tidak menimbulkan gejala, dan biasanya hanya anemia ringan saja. Thalassemia mayor biasanya memiliki gejala yang berat. Secara umum gejala-gejala yang tampak pada penderita Thalassemia adalah lemah dan letih, gagal untuk tumbuh, kuning, pembesaran organ limpa dan hati, abnormalitas tulang, khususnya pada tulang wajah pada kulit yang pucat.⁴

Diagnosis

Diagnosis Thalassemia ditegakkan berdasarkan kriteria anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Thalassemia yang bergantung pada transfusi adalah pasien yang membutuhkan transfusi secara teratur seumur hidup.⁵ Untuk menegakan diagnosis Thalassemia diperlukan langkah-langkah sebagai berikut seperti yang digambarkan pada algoritma dibawah ini.⁶



Gambar 1. Algoritma pendekatan diagnosis thalassemia

Kondisi resesif, pengenalan terhadap *carrier* (pembawa), merupakan hal yang penting dan mungkin oleh pemeriksaan hematologi. Baik *carrier* Thalassemia alfa maupun beta (heterozigot) menampilkan parameter mikrositik hipokrom parameter dengan atau tanpa anemia, yang membutuhkan diagnosis banding untuk menyingkirkan anemia defisiensi besi. Setelah pemeriksaan ferritin atau protoporfirin zink, riwayat keluarga dan ras dapat menyediakan informasi penting dalam pendekatan laboratorium untuk diagnosis thalassemia. Parameter hematologi termasuk ukuran dan morfologi sel darah merah, diikuti dengan pemisahan dan pengukuran fraksi HB yang merupakan identifikasi basis terhadap *carrier* thalassemia.⁷

Tatalaksana

Terapi standar untuk Thalassemia meliputi transfusi darah, asam folat, agen kelasi besi, dan transplantasi sel hematopoetik. Pilihan tatalaksana thalassemia bergantung kepada manifestasi klinis dari pasien.⁴

Transfusi darah, tujuan transfusi darah pada pasien thalassemia adalah untuk menekan hematopoiesis ekstraseluler dan mengoptimalkan tumbuh kembang anak. Transfusi dilakukan apabila dari pemeriksaan laboratorium terbukti pasien menderita thalassemia mayor, atau apabila Hb <7 g/dL setelah 2 kali pemeriksaan dengan selang waktu > 2 minggu, tanpa adanya infeksi atau didapatkan nilai Hb >7 g/dL dan dijumpai gagal tumbuh, dan/atau deformitas tulang akibat thalassemia.⁵

Terapi kelasi besi, indikasi terapi kelasi besi adalah untuk detoksifikasi kelebihan besi yaitu mengikat besi yang tidak terikat transferrin di plasma dan mengeluarkan besi dari tubuh. Dinilai dari jumlah darah yang ditransfusikan, kadar ferritin serum, saturasi transferin, dan kadar besi hati.⁵

Splenektomi, dipertimbangkan antara lain jika kebutuhan transfusi meningkat hingga > 200-250 mg PRC/kg/tahun atau lebih 1.5 kali lipat dibandingkan kebutuhan biasanya, kondisi hipersplenisme yang ditandai dengan splenomegali dan leukopenia atau trombositopenia persisten (bukan disebabkan penyakit atau kondisi lain), atau splenomegali masif yang membuat perasaan tidak nyaman dan beresiko terjadinya infark dan ruptur bila terjadi trauma.⁵

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki usia 28 tahun dengan keluhan lemah letih yang semakin meningkat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit.

Lemah letih sudah dirasakan sejak 1 bulan yang lalu dan semakin dirasakan saat beraktivitas. Lemah letih disertai tampak pucat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Mata tampak kekuningan sejak 1 bulan yang lalu. Perut dirasakan membesar sejak 1 bulan yang lalu. Keluhan demam, batuk, sesak, ataupun nyeri dada seperti tertimpa beban berat tidak didapatkan pada pasien. Pasien sebelumnya memiliki riwayat transfusi sebanyak 3 kali pada tahun 2003. Pasien telah melakukan pemeriksaan di Rumah sakit daerah ditemukan kadar Hb rendah dan splenomegali pada pemeriksaan USG abdomen.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran compos mentis kooperatif, tekanan darah 120/70 mmHg, nadi 78x/menit, teratur, pengisian cukup, frekuensi nafas 20x/menit, suhu 36,9⁰C. Pada pemeriksaan mata terdapat konjungtiva yang anemis. Pada pemeriksaan jantung didapatkan ikтус kordis teraba 1 jari lateral LMCS RIC VI serta pembesaran batas jantung kiri. Terdapat pembesaran lien schuffner 3 namun tidak didapatkan pembesaran hati.

Pada pemeriksaan penunjang didapatkan anemia berat dengan Hb 5,1 g/dL dan didapatkan gambaran eritrosit mikrositik hipokrom, *teardrop cell*, dan *target cell*. Pada pemeriksaan HPLC didapatkan HbF 19,9%, HbA2 66,7%, dan HbE positif. Pasien telah dilakukan X-ray Thorak dengan hasil kardiomegali, serta ekokardiografi dengan hasil *Left Ventricular Hypertrophy* dengan *Ejection fraction* 70%.

Pasien ditatalaksana dengan transfusi darah hingga target Hb mencapai lebih dari 10 g/dL. Kadar ferritin serum pasien didapatkan hasil 1029 ng/mL, sehingga dimulai untuk pemberian terapi kelasi besi yaitu deferasirox (*Exjade*) dengan dosis 1x1500mg per oral. Pada *follow-up*, ditemukan perbaikan klinis dan laboratorium.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dilaporkan kasus seorang pria berusia 28 tahun dengan diagnosis Anemia Berat Mikrositik Hipokrom ec Hemolitik ec Hb E/Thalassemia Beta, *Heart Failure Stage B NYHA FC I*, dan Iskemik Miokard Septal.

Diagnosis Anemia berat mikrositik hipokrom ec hemolitik ec Hb E/Thalassemia beta pada pasien ini ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. dari anamnesis diperoleh data pada pasien ini yaitu adanya keluhan lemah letih, yang meningkat dengan aktivitas, tampak pucat, mata kuning seerta adanya keluhan yang disertai dengan keluhan cepat kenyang. Dari riwayat penyakit sekarang didapatkan pasien memiliki riwayat transfusi darah sebanyak 3 kali pada tahun 2003. Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya konjungtiva anemis, sklera ikterik, dan splenomegali. Sedangkan dari pemeriksaan penunjang darah rutin didapatkan kadar Hb pada saat masuk adalah 5,1 g/dL dengan kesan anemia berat, didapatkan nilai MCV yaitu 58, MCH dengan nilai 16, serta MCHC dengan nilai 28. Dari gambaran darah tepi ditemukan mikrositik hipokrom, fragmentosit, *teardrop cell*, *target cell*, stomatosit.

Anemia merupakan suatu kondisi dimana terjadi penurunan kadar hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT) dan jumlah sel darah merah. Hal ini merupakan tampilan dari kondisi dasar yang dapat dibagi menjadi makrositik, mikrositik, atau normositik. Anemia bukan merupakan suatu diagnosis, namun merupakan tampilan dari kondisi dasar. Apakah pasien menjadi simptomatik atau tidak tergantung pada etiologi dari anemia, awitan terjadinya anemia, dan adanya komorbiditas, khususnya pada penyakit kardiovaskular. Sebagian besar pasien memiliki gejala yang berhubungan dengan anemia apabila memiliki kadar Hb < 7 g/dL.⁸ WHO (*World Health Organization*) mendefinisikan anemia jika hemoglobin dibawah 13 g/dL pada laki-laki dewasa, dibawah 12 g/dL pada wanita dewasa tidak

hamil, dan dibawah 11 g/dL pada wanita dewasa hamil. Berdasarkan derajat anemia (Bakta 2012), menunjukkan bahwa kadar Hb pada pasien ini tergolong dalam anemia derajat berat yaitu dibawah 6 g/dL (5,1 g/dL).^{9,10} Sedangkan berdasarkan klasifikasi morfologi eritrosit dari apusan darah tepi dengan melihat indeks eritrosit didapatkan MCV 58, MCH 16, dan MCHC 28 yang menunjukkan mikrositik hipokrom, sesuai dengan klasifikasi dimana *Mean Corpuscular Volume* (MCV) < 80 dan *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) < 27 dikategorikan anemia mikrositik.^{7,8}

Perubahan morfologi dari sel darah merah dapat dilihat pada hampir seluruh pasien thalassemia yaitu mikrositik, hipokrom, dan anisopoikilositosis (variasi ukuran dan bentuk dari sel darah merah) yang merupakan perubahan tipikal yang paling umum. Temuan lain yang bisa dilihat dalam gambaran darah tepi yaitu adanya *basophilic stippling* dan adanya *target cell*.⁷ Walaupun pasien memiliki tanda-tanda fisik yang mendukung adanya suatu anemia hemolitik, pemeriksaan laboratorium tetap menjadi acuan pendukung untuk menegakan diagnosis. Hasil yang mendukung adanya suatu proses hemolitik yaitu peningkatan retikulosit, laktat dehidrogenase (LDH), bilirubin indirek, dan penurunan dari haptoglobin. Pada pasien didapatkan nilai Retikulosit 3,38%, serta nilai bilirubin indirek 3,5 mg/dL. Peningkatan retikulosit ini menunjukkan adanya aktivitas sumsum tulang, sehingga dapat dibedakan dimana pasien thalassemia memiliki aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan diperoleh hasil yang rendah atau normal. Peningkatan bilirubin indirek ini diakibatkan oleh tubuh tidak dapat menyeimbangkan kecepatan eliminasi sel darah merah yang hancur dengan kecepatan produksi dari sel darah merah itu sendiri, sehingga bermanifestasi dengan adanya keluhan mata tampak kuning pada pasien.^{10,11}

Pada pasien dilakukan pemeriksaan besi serum dengan hasil 146 µg/dl untuk menyingkirkan diagnosis banding pada pasien yaitu anemia defisiensi besi dan anemia akibat penyakit kronik. Berdasarkan bagan alur pendekatan diagnosis anemia hipokromik mikrositer diperlukan pemeriksaan besi serum untuk menentukan jenis dari anemia hipokromik mikrositer itu sendiri. Jika ditemukan hasil besi serum normal maka selanjutnya dilakukan pemeriksaan ferritin. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan elektroforesis Hb atau HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) untuk penegakan diagnosis jenis Thalassemia.⁶ Pada pasien didapatkan hasil HPLC dengan nilai HbF 19,9%, HbA2 66,7 % dan HbE positif. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) merupakan salah satu teknik pemeriksaan yang akurat dalam mendiagnosis hemoglobinopati dan thalassemia. Keuntungan dari pemeriksaan HPLC ini adalah resolusi yang baik, serta kuantifikasi dan reproduibilitas dari beberapa hemoglobin normal maupun tidak normal dalam keakuratan diagnosis thalassemia. Penentuan HbA2 kuantitatif merupakan pemeriksaan yang baik dalam mendeteksi karier thalassemia beta. Beberapa metode yang digunakan dan yang paling akurat, cepat dan sederhana salah satunya dengan metode HPLC. Empat varian Hb dapat diidentifikasi termasuk HbD, HbE, HbS, HbJ Oxford.^{7,12} Berdasarkan algoritma diagnosis thalassemia serta hasil HPLC pada pasien ini ditegakan diagnosis HbE/Thalassemia beta.^{7,13}

Pada umumnya, HbE/Thalassemia beta merupakan suatu sindroma thalassemia intermedia dengan spektrum klinis yang heterogen. Beberapa pasien memiliki penampakan klinis yang hampir tidak bisa dibedakan dengan Thalassemia beta mayor, sedangkan disisi lain, beberapa pasien dapat tumbuh dan berkembang dengan normal tanpa tranfusi darah meskipun sering dengan kadar hemoglobin yang rendah. Tanda yang paling sering muncul adalah massa pada kuadran kiri atas (splenomegali) dan pucat. Pasien-pasien HbE/Thalassemia dengan bentuk yang lebih ringan cenderung tumbuh dan berkembang dengan wajar sejak usia anak-anak serta beraktifitas dengan baik. Dalam menentukan keparahan HbE/Thalassemia menggunakan sistem skoring berdasarkan 6 parameter independen yaitu kadar hemoglobin, umur muncul tanda dan gejala, umur pertama kali transfusi darah, ukuran limpa, tumbuh kembang yang nantinya dibagi menjadi 3 tingkat keparahan yaitu ringan, sedang, dan berat.¹⁴

Pada pasien tidak didapatkan keluhan sesak nafas maupun nyeri dada tipikal, akan tetapi pada pemeriksaan fisik dan penunjang didapatkan kelainan pada sistem kardiovaskular. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pembesaran jantung ke kiri, didukung dengan gambaran elektrokardiografi $S_{V1} + R_{V5} > 35$ mm, selain itu juga didapatkan perubahan gelombang ST yaitu T *inverted* V1-V2 yang menandakan adanya iskemik miokard septal. Pada pemeriksaan X-ray Thorax didapatkan gambaran kardiomegali dengan CTR > 50%. Pasien tidak memiliki faktor resiko hipertensi maupun Diabetes Mellitus, sehingga dicari faktor yang dapat menyebabkan terjadinya pembesaran jantung kiri. Pada pemeriksaan Ekokardiografi didapatkan hasil *Left Ventricular Hypertrophy* konsentrik dengan

Ejection Fraction 70%. Oleh karena itu, pasien ditegakkan dengan diagnosa *Heart Failure Stage B NYHA FC I* dengan iskemik miokard septal.

Anemia merupakan salah satu penyebab paling umum yang dapat meningkatkan *cardiac output*, dan apabila anemia dengan derajat berat, bisa menyebabkan gagal jantung yang diakibatkan oleh peningkatan *cardiac output* bahkan tanpa adanya penyakit jantung instrinsik. Secara normal, 1 g hemoglobin mengikat 1.34ml O₂ ketika kadar Hb 15 g/dL, sehingga 100ml darah arteri mengandung 20ml O₂, sedangkan pada anemia ringan hingga sedang pada nilai Hb 10 g/dL, kadar O₂ pada 100ml darah arteri turun menjadi 13,3ml. Kompensasi fisiologis dapat tercapai dengan peningkatan *cardiac output*, peningkatan keluarnya oksigen dari Hb dengan pergeseran ke kanan pada kurva disosiasi Hb-O₂, atau dengan meningkatkan produksi eritropoetin. Dengan adanya anemia, ketika kebutuhan yang lebih besar terhadap *cardiac output* dengan penurunan fungsi sistolik dan/atau diastolik, kondisi klinis gagal jantung kongestif dapat terjadi atau bahkan lebih buruk.¹⁵ Anemia juga dikenal sebagai patofisiologi pada *cardiac remodelling* termasuk hipertrofi ventrikel kiri (LVH). Respon kompensasi dari hipoksemia jaringan yang diakibatkan oleh anemia termasuk peningkatan *cardiac output* dan tingginya aliran darah. Beberapa penelitian sebelumnya telah menjelaskan bahwa *volume overload* dan peningkatan beban jantung menghasilkan pembesaran jantung yang progresif, dan LVH pada pasien dengan anemia kronik.¹⁶

Tatalaksana yang diberikan pada pasien dengan thalassemia mencakup transfusi darah dan terapi kelasi besi. Tujuan transfusi darah pada pasien thalassemia adalah untuk menekan hematopoiesis ekstrasmedular dan mengoptimalkan tumbuh kembang. Keputusan untuk memulai transfusi darah sangat individual pada setiap pasien. Transfusi dilakukan apabila dari pemeriksaan laboratorium terbukti pasien menderita thalassemia mayor, atau apabila Hb < 7g/dL setelah 2 kali pemeriksaan dengan selang waktu > 2 minggu, tanpa adanya tanda infeksi atau didapatkan nilai Hb > 7 g/dL dan dijumpai gagal tumbuh, dan/atau deformitas tulang akibat thalassemia. Volume darah yang ditransfusikan bergantung dari nilai Hb. Bila kadar Hb pratretransfusi > 6 g/dL, volume darah yang ditransfusikan berkisar 10-15 ml/kg/kali dengan kecepatan 5 ml/kg/jam. Target kadar Hb post transfuse tidak melebihi 14-15 g/dL, sedangkan kadar Hb pratretransfusi berikutnya diharapkan tidak kurang dari 9,5 g/dL. Nilai Hb pratretransfusi antara 9-10 g/dL dapat mencegah terjadinya hemopoiesis ekstrasmedular, menekan konsumsi darah berlebih, dan mengurangi absorbs besi dari saluran cerna. Jika nilai Hb < 6 g/dL, dan atau kadar Hb berapapun tetapi dijumpai klinis gagal jantung maka volume darah yang ditransfusikan dikurangi menjadi 2-5ml/kg/kali dan kecepatan transfusi dikurangi hingga 2 ml/kg/jam untuk menghindari kelebihan cairan/*overload*. Transfusi darah dapat dilakukan lebih cepat (durasi 2-3jam) pada pasien dengan kadar Hb < 6 g/dL.⁵

Terapi kelasi besi bertujuan untuk detoksifikasi kelebihan besi yaitu mengikat besi yang tidak terikat transferrin di plasma dan mengeluarkan besi dari tubuh. Kelasi besi dimulai setelah timbunan besi dalam tubuh pasien signifikan, yang dapat dinilai dari beberapa parameter seperti jumlah darah yang telah ditransfusikan, kadar ferritin serum, saturasi transferin, dan kadar besi hati/*Liver Iron Concentration – LIC* (biopsy, MRI, atau feritometer). LIC minimal 3000 ug/g berat kering hati merupakan Batasan untuk memulai kelasi besi namun biopsy adalah Tindakan yang invasive sehingga beberapa parameter lain menjadi pilihan. Pemberian kelasi besi dimulai bila kadar ferritin serum sudah mencapai 1000 ng/mL, atau saturasi transferrin > 70%, atau apabila transfusi sudah diberikan sebanyak 10-20 kali atau sekitar 3-5 liter.⁵ Pada pasien didapatkan kadar ferritin serum 1029 ng/mL sehingga sudah indikasi untuk memulai terapi kelasi besi. Terapi kelasi besi yang diberikan pada pasien ini adalah deferasiroks (*Exjade*) dengan dosis dimulai 20-40 mg/kg/hari sehingga didapatkan dosis 1x1500mg.^{5,13} Pasien dengan *Non Transfusion Dependent Thalassemia* (NTDT) tidak terlalu berkontribusi pada beban tumpukan besi dibandingkan dengan pasien thalassemia yang mendapatkan transfusi darah rutin. Walaupun kecepatan penumpukan besi pada pasien NTDT lebih lambat dibandingkan pasien yang rutin mendapatkan transfusi, prosesnya bersifat kumulatif dan pasien dapat mencapai kadar besi hati yang tinggi. Kombinasi dari eritropoiesis yang tidak efektif, anemia, dan hipoksia menyebabkan kondisi kompensasi yaitu peningkatan kadar eritropoietin serum, serta penurunan kadar hepsidin serum, yang mengatur konsentrasi ferroportin pada epitel intestinal. Terlepas dari mekanisme tersebut, hasil akhirnya adalah supresi kadar hepsidin, peningkatan absorbs besi di intestinal, dan peningkatan pelepasan dari besi daur ulang dari sistem retikoluendotelial.¹⁷

Komplikasi pada thalassemia dapat terjadi akibat penyakit dasarnya, akibat pengobatan, dan akibat terapi kelasi besi, sehingga pemantauan komplikasi yang terjadi perlu dilakukan terus-menerus. Komplikasi akibat penyakit dasar meliputi anemia berat, komplikasi jantung yang berkaitan dengan

anemia, fraktur patologis, gagal tumbuh, gizi kurang, dan pembesaran organ abdomen yang menekan organ sekitar. Komplikasi pengobatan akibat transfusi yaitu penumpukan besi pada organ jantung (kardiomiopati), hemosiderosis hati, paru, dan organ endokrin. Pemberian terapi kelasi besi dapat mencegah komplikasi kelebihan besi dan menurunkan angka kematian pada pasien thalassemia. Komplikasi akibat terapi kelasi besi bergantung dari kelator yang diberikan. Deferasiroks dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dan ginjal sehingga butuh pemantauan pemeriksaan SGOT, SGPT, dan kreatinin serum setiap 3-4 minggu.⁵

Pasien sudah menikah dan tinggal bersama seorang istri, namun belum memiliki anak, sehingga perlu edukasi terhadap pasien dan pasangan tentang penyakit thalassemia, komplikasi penyakit, serta kemungkinan penurunan sifat thalassemia pada anak. Penderita dihadapkan kepada beberapa pilihan yaitu memutuskan untuk tidak memiliki anak, tetap punya anak apapun resikonya, atau melakukan diagnosa prenatal pada saat kehamilan. Thalassemia merupakan penyakit genetic yang diturunkan secara autosomal resesif dari kedua orang tuanya berdasarkan hukum Mendel tentang pewarisan gen resesif. Thalassemia pada anak terjadi apabila salah orang tua memiliki gen pembawa thalassemia atau salah satunya juga penderita thalassemia, atau kedua orang tua adalah sebagai pembawa sifat thalassemia. Pernikahan dua orang dengan membawa sifat thalassemia akan menghasilkan 25% anak normal, 50 % anak sebagai pembawa sifat thalassemia dan 25 % lagi akan menderita thalassemia. Sedangkan dari pasangan orang tua yang salah satunya pembawa gen thalassemia minor memiliki risiko mempunyai anak dengan thalassemia minor sebesar 50%.⁵ Sejalan dengan penelitian Udin (2017) yang menyebutkan bahwa pernikahan dari pasangan orang tua yang merupakan *carrier* thalassemia memberikan kemungkinan keturunan yang normal sebesar 25%, thalassemia berat 25% dan *carrier* thalassemia 25%. Dan dari pernikahan sedarah pasien dengan thalassemia β , memiliki kemungkinan menderita thalassemia sebesar 53,57%.¹⁸

KESIMPULAN

Thalassemia merupakan jenis kelainan darah yang ditandai dengan rendahnya atau kehilangan rantai globin pada sel darah merah sehingga mengganggu sintesis hemoglobin. Hb E/ Thalassemia beta merupakan salah satu bentuk Thalassemia beta intermedia dengan penampakan klinis yang heterogen. Keluhan yang dominan dari Hb E/Thalassemia beta yaitu pucat dan pembesaran organ abdomen (splenomegali). Salah satu metode untuk penegakan diagnosis dilakukan pemeriksaan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Tatalaksana Hb E/Thalassemia berdasarkan derajat keparahan klinis, dapat dimulai dengan transfusi darah, dan apabila terjadi peningkatan kadar ferritin dapat juga dimulai terapi kelasi besi untuk mencegah komplikasi yang diakibatkan oleh penumpukan besi di organ tubuh.

REFERENSI

1. Shafique F, Ali S, Almansouri T, Eeden FV, Shafi N, Khalid M, *et al.* Thalassemia, a human blood disorder. *Brazilian Journal of Biology*. 2021: 1-8.
2. Lee JS, Rhee TM, Jeon K, Cho Y, Lee SW, Han KD, *et al.* Epidemiologic Trends of Thalassemia, 2006-2018 : A Nationwide Population-Based Study. *J. Clin. Med.* 2022: 11; 1-9.
3. Rujito L. Thalassemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini. Unsoed Press. Jawa Tengah. 2019;(1): 1-90.
4. Silberstein PT, Do V, Tran H. *The Thalassemias*. Elsevier. 2014:1-5.
5. Kemenkes. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Thalassemia. Keputusan Menteri Kesehatan. Jakarta. 2018: 17-18.
6. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmi Penyakit Dalam Jilid I. Edisi VI*. Internal Publishing. Jakarta. 2014: 2635-2636.
7. Brancaleoni V, Pierro ED, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2016;38;32-40.
8. Turner J, Parsi M, Badireddy M. *Anemia*. StatPearls Publishing. 2022:1-7.
9. Kim YJ, Han KD, Cho KH, Kim YH, Park YG. Anemia and health-related quality of life in South Korea: data from the Korean national health and nutrition examination survey 2008-2016. *BMC Public Health*. 2019;19;735.
10. Bakta IM. *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta : ECG. 2012 : 9-39.
11. Baldwin C, Pandey J, Olarewaju O. *Hemolytic Anemia*. Treasure Island. StatPearls Publishing. 2022:1-7.

12. Khera R, Singh T, Khuana N, Gupta N, Dubey AP. HPLC in Characterization of Hemoglobin Profile in Thalassemia Syndromes and Hemoglobinopathies: A Clinicohematological Correlation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(1):110-115.
13. Rujito L. *Talasemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini.* Unsoed Press. Jawa Tengah. 2019: (1)1-90.
14. Fucharoen S, Weatherall DJ. *The Hemoglobin E Thalassemias.* Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2012:1-15.
15. Klutstein MW, Tzivoni. Anaemia and heart failure : aetiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant.*2005; (20)vii7-vii10.
16. Park SK, Jung JY, Kang JG, Hong HP, Oh CM. Association of Left Ventricular Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations. *Cardiology.*2020;145:485-491.
17. Musallam KM. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia. *Thalassemia Reports.* 2013;3(s1):e11.
18. Udin MM, Haq FU, Sarfaraz A, Khan MMA, Nazim A, Maqsood B (et al). Frequency and awareness of thalassemia families with cousin Marriages : A study from Karachi, Pakistan. *British Journal of Medicine & Medical Research.* 2017 : 21 (3) : 1 – 11 ISSN : 2231-0614.