

**Karakteristik Thalasemia pada Pasien Pediatrik di Rumah Sakit dr. Chasbullah
Abdulmajid Kota Bekasi: Serial Kasus**

*Mas Wishnuwardhana¹, Adrientia¹, Glenn Fernandez², Joue A. Trixie^{2,3}, Axel J. Olda², Hana Gabriella²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia

³Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

**Characteristics of Thalassemia in Pediatric Patients at dr. Chasbullah Abdulmajid
Hospital Bekasi City: A Case Series**

Abstrak

Thalasemia adalah sekelompok kelainan darah yang diturunkan secara genetik akibat ketidakseimbangan produksi rantai globin alfa atau rantai globin beta hemoglobin. Kondisi ini diwariskan secara resesif dominan autosomal. Manuskrip ini melaporkan serial kasus thalasemia yang bervariasi pada pasien pediatri di Rumah Sakit dr. Chasbullah Abdulmajid. Terdapat empat kasus yang bervariasi. Satu kasus thalasemia tanpa penyakit penyerta, dua kasus thalasemia dengan COVID-19 dan satu kasus thalasemia dengan HIV-AIDS. Variasi keluhan para pasien adalah tampak pucat (dua kasus), batuk (satu kasus) dan asimtomatik (satu kasus). Keempat pasien sebelumnya sudah terdiagnosis thalasemia beta mayor dan rutin mendapatkan transfusi. Pada pemeriksaan fisik semua pasien menunjukkan *facies Cooley* dan konjungtiva anemis namun hanya satu yang ditemukan memiliki hepatosplenomegali. Hasil pemeriksaan laboratorium semua pasien menunjukkan anemia, dua kasus dengan peningkatan kadar serum ferritin dan satu kasus dengan leukopenia.

Kata Kunci: Kelainan genetik, penyakit hematologi, AIDS, COVID-19, thalasemia

Abstract

Thalassemia is a group of blood disorders that are genetically inherited due to an imbalance in the production of alpha globin chains or beta globin chains of hemoglobin. This condition is inherited in an autosomal dominant recessive manner. This manuscript reports a varied case series of thalassemia in pediatric patients at Dr. Hospital. Chasbullah Abdulmajid. There are four varied cases. One case of thalassemia without comorbidities, two cases of thalassemia with COVID-19 and one case of thalassemia with HIV-AIDS. Variations in patient complaints included looking pale (two cases), coughing (one case) and asymptomatic (one case). The four patients had previously been diagnosed with beta thalassemia major and received regular transfusions. On physical examination all patients showed Cooley's facies and anemic conjunctiva but only one was found to have hepatosplenomegaly. Laboratory examination results of all patients showed anemia, two cases with increased serum ferritin levels and one case with leukopenia.

Keywords: Genetic disorders, hematology disease, AIDS, COVID-19, thalassemia.

*MW: Penulis koresponden, Email: mas.wishnuwardhana@gmail.com

Pendahuluan

Thalasemia adalah kelainan kongenital akibat ketidakseimbangan antara produksi rantai globin alfa dan rantai globin beta. Penyakit ini pertama kali ditemukan oleh Cooley dan Lee pada tahun 1925. Penyakit ini diturunkan secara otosom

dominan resesif dan memiliki dua bentuk, yaitu bentuk homozigot dengan gejala klinis berat serta memerlukan transfusi rutin dan bentuk heterozigot dengan gejala klinik ringan serta pasien dapat bertumbuh sampai dewasa.¹

Badan Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO) menyatakan insiden pembawa sifat thalasemia di Indonesia berkisar 6-10%, yang berarti setiap 100 orang, enam sampai sepuluh orang di Indonesia adalah pembawa sifat (*carrier*) thalasemia. Kasus thalasemia di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya dan berjumlah 7 029 kasus pada tahun 2015. Biaya untuk terapi thalasemia juga terus meningkat setiap tahunnya, dengan lebih dari 215 miliar rupiah pada tahun 2015 hingga 415 miliar pada tahun 2016.²

Thalasemia dapat menyebabkan komplikasi terhadap berbagai organ. Kulit menjadi pucat karena anemia kronis atau ikterik akibat hiperbilirubinemia karena hemolisis intravaskular. Pada jantung terjadi deposisi besi dalam miosit karena transfusi kronis sehingga mengganggu irama jantung. Pada abdomen, hiperbilirubinemia kronis menyebabkan pengendapan batu empedu bilirubin sehingga bermanifestasi sebagai nyeri kolik. Hepatosplenomegali disebabkan oleh deposisi besi kronis. Komplikasi pada hati adalah temuan umum yang disebabkan transfusi rutin. Pada anak, dapat terjadi gangguan pertumbuhan.^{3,4}

Pada makalah ini akan dilaporkan thalasemia di Rumah Sakit dr. Chasbullah Abdulmajid, Bekasi dengan berbagai aspeknya yaitu anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan tatalaksana.

Laporan Kasus

Pada makalah ini dilaporkan empat kasus thalasemia pada anak. Usia termuda yang menderita thalasemia adalah dua tahun sedangkan yang tertua adalah 10 tahun. Jenis kelamin terbanyak pada kasus thalasemia adalah perempuan. Kasus

pertama terdiagnosis thalasemia beta mayor pada usia delapan bulan, pasien kedua dan ketiga terdiagnosis thalasemia beta mayor pada usia 12 bulan, dan pasien keempat terdiagnosis thalasemia beta mayor pada usia 5 tahun. Dari empat kasus hanya pasien keempat yang memiliki riwayat keluarga dengan thalasemia. Pasien kedua dan ketiga terinfeksi COVID-19 akibat tertular oleh salah satu anggota keluarga, sedangkan pasien keempat infeksi HIV diduga terjadi secara transplasenta (Tabel).

Pada anamnesis pasien pertama dan ketiga memiliki keluhan pucat, pasien kedua memiliki keluhan batuk ringan dan pasien keempat tanpa keluhan. Selain itu didapatkan tiga dari empat pasien memiliki *facies cooley* dan konjungtiva anemis yang merupakan tanda khas thalasemia. Hepatosplenomegali ditemukan pada pasien pertama dan pasien keempat. Pada pasien pertama dan keempat hasil gambaran darah tepi menunjukkan anemia mikrositik hipokrom dan peningkatan serum ferritin. Kemudian pada pemeriksaan elektroforesis didapatkan hasil HbA₂ dan HbF yang tinggi. Pada pasien keempat pemeriksaan antibodi HIV positif dengan hasil pemeriksaan penapisan tuberkulosis dan hepatitis negatif yang menunjukkan bahwa pasien tidak mengalami koinfeksi. Riwayat HIV positif ditemukan dalam keluarga pasien keempat. Pasien juga rutin meminum obat ARV (Antiretroviral). Pada pasien kedua dan ketiga ditemukan kesan anemia namun tidak dilakukan pemeriksaan gambaran darah tepi. Pasien kedua dan ketiga juga mengalami leukositosis dan trombositopenia. Kedua pasien tersebut dikonfirmasi positif COVID-19 dari hasil pemeriksaan swab *Polymerase Chain Reaction* (PCR). (Tabel)

Tabel 1. Karakteristik Klinis Pasien Thalasemia

Kasus	Usia dan Jenis Kelamin	Gejala klinis	Penyakit penyerta	Riwayat penyakit dalam keluarga	Gambaran darah tepi	Laboratorium Elektrofor esis Hb (HbA2, HbF)	Serum feritin	Tatalaksana
1	2 tahun 10 bulan, P	Pucat, <i>facies cooley</i> , konjungtiva anemis, hepatosplenomegali	Tidak ada	Tidak ada	Anemia mikrositik hipokrom	Meningkat	Meningkat	ODC*, transfusi PRC**, kelasi besi
2	10 tahun, L	Batuk, <i>facies cooley</i> , konjungtiva anemis	COVID-19	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Rawat inap, Transfusi PRC, IVFD*** kristaloid, azithromisin, oseltamivir, multivitamin dan mineral
3	2 tahun, L	Pucat, <i>facies cooley</i> , konjungtiva anemis	COVID-19	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Pro rawat inap, Transfusi PRC, IVFD kristaloid, azithromisin, oseltamivir, multivitamin dan mineral
4	8 tahun, P	Asimtomatik, konjungtiva anemis, hepatosplenomegali	HIV	Ada	Anemia mikrositik hipokrom	Meningkat	Meningkat	Rawat jalan, Transfusi PRC, kelasi besi, asam folat, multivitamin dan mineral, kotrimoksazol, Obat ARV

* ODC: *One Day Care*

** PRC: *Packed Red Cell*

*** IVFD: *Intravenous Fluid Drops*

Diskusi

Pada keadaan normal hemoglobin A1 (HbA1) terdiri atas dua rantai alfa dan dua rantai beta dengan kadar kurang lebih 95% dari seluruh hemoglobin, sedangkan hemoglobin A2 (HbA2) mempunyai dua rantai alfa dan dua rantai delta dengan kadar tidak lebih dari 2 %. Hemoglobin F (HbF) setelah lahir senantiasa menurun dan pada usia 6 bulan mencapai kadar seperti orang dewasa, yaitu tidak lebih dari 4% pada keadaan normal. HbF terdiri atas dua rantai alfa dan dua rantai gamma. Pada penderita thalasemia produksi satu atau lebih rantai globin berkurang sehingga terdapat kelebihan rantai globin karena tidak memiliki pasangan dalam proses pembentukan hemoglobin normal. Kelebihan rantai globin yang tidak terpakai akan mengendap pada dinding eritrosit sehingga menyebabkan eritropoesis tidak efektif dan pada gambaran darah tepi eritrosit menunjukkan anemia mikrositik hipokrom.^{1,2,4} Secara klinis thalasemia terbagi tiga yaitu thalasemia mayor, thalasemia intermedia dan thalasemia minor. Kriteria yang digunakan untuk klasifikasi tersebut adalah gejala dan tanda klinis, awitan dan kebutuhan akan transfusi darah yang digunakan sebagai terapi suportif.

Thalasemia mayor merupakan bentuk thalasemia yang paling berat. Thalasemia mayor terjadi karena gen penyandi hemoglobin pada dua alel kromosom mengalami kelainan. Gejala Thalasemia mayor umumnya timbul pada usia 7 bulan atau setidaknya pada usia tiga tahun. Pasien membutuhkan transfusi darah sejak tahun pertama pertumbuhan pada rentang usia 6-24 bulan dan berlanjut seumur hidup. Transfusi rutin thalasemia mayor berkisar antara 2 minggu sekali sampai 4 minggu sekali.¹

Sama seperti halnya seperti thalasemia mayor individu dengan thalasemia intermedia terjadi akibat kelainan pada dua kromosom yang menurun dari ayah dan ibunya. Awitan

thalasemia intermedia tidak sedini thalasemia mayor. Diagnosis awal bisa terjadi pada usia belasan tahun atau pada usia dewasa. Secara klinis thalasemia intermedia menunjukkan gejala dan tanda yang sama dengan thalasemia mayor namun lebih ringan. Pasien intermedia tidak harus rutin menjalani transfusi darah, terkadang hanya 3 bulan sekali, 6 bulan sekali atau bahkan 1 tahun sekali.^{1,2}

Thalasemia minor disebut sebagai pembawa sifat thalasemia atau karier. Karier thalasemia tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini dipahami karena abnormalitas gen yang terjadi hanya melibatkan salah satu dari dua kromosom yang dikandung oleh ayah atau dari ibu. Satu gen yang normal masih mampu memberikan kontribusi untuk proses sistem hematopoiesis yang cukup baik.^{2,4} Thalasemia merupakan penyakit yang diturunkan melalui mekanisme autosom dominan resesif sehingga terdapat riwayat dalam keluarga dengan thalasemia.^{1,8,9} Ayah dan ibu biasanya berperan sebagai pembawa sifat thalasemia.

Pada pasien kedua dan ketiga dengan penyakit penyerta COVID-19 kelainan hemoglobin tidak berhubungan langsung dengan masalah pernapasan.^{2,10,11} Namun, komplikasi organ seperti gangguan pada jantung, paru – paru, dan sistem imun pada pasien dengan hemoglobinopati dapat meningkatkan tingkat keparahan dan mortalitas infeksi COVID-19.^{3,12,13} Pada pasien hemoglobinopati terjadi deplesi sintesis rantai globin HbA.^{3,14,16} Akibatnya, hemolisis kronik menyebabkan anemia.^{4,15,17} Anemia yang menjadi berat dan tidak ditangani dapat menyebabkan disfungsi jantung.^{5,18} Anemia dapat ditangani dengan transfusi darah rutin, tetapi kadar besi akibat transfusi dapat mengganggu kerja sistem imun dan jantung.^{5,18,19} Komplikasi lainnya pada pasien hemoglobinopati adalah disfungsi sistem imun terutama fungsi sel T.^{4,16,17,20} Komplikasi pada organ dan sistem tersebut

akan memperberat kondisi pasien hemoglobinopati pada kasus infeksi COVID-19.^{6,17}

Pada pemeriksaan fisik dijumpai konjungtiva anemis pada keempat pasien yang merupakan salah satu manifestasi thalasemia.^{6,7,9} Selain itu, dijumpai *facies cooley* akibat hematopoiesis ekstramedular yang terjadi pada thalasemia. Hematopoiesis ekstramedular merupakan upaya tubuh untuk memproduksi sel darah yang tidak cukup akibat defek pada rantai globin.^{8,10,11} Tulang frontal mengalami protrusi dan lebih menonjol (*frontal bossing*) serta tulang maksila mengalami hiperplasia sehingga lebih menonjol.^{4,6,19} Selain sumsum tulang tubuh juga melakukan upaya untuk memproduksi sel darah merah dari hepar.^{7,13,16} Sel darah yang mengalami hemolisis akan menumpuk di dalam limpa. Dampak selanjutnya menyebabkan hepatosplenomegali.^{8,15,20} *Facies cooley* dan hepatosplenomegali biasanya terjadi pada pasien yang tidak teratur melaksanakan transfusi darah.^{5,11,14}

Pada hasil pemeriksaan laboratorium dijumpai gambaran anemia mikrositik hipokrom pada keempat pasien yang umum terjadi pada thalasemia. Pada hasil elektroforesis Hb didapatkan nilai Hb A2 dan HbF meningkat yang menunjukkan bahwa pasien menderita thalasemia beta mayor. Thalasemia beta mayor terjadi karena variabilitas klinis pasien Thalasemia β berkorelasi dengan jenis mutasi yang terdapat pada gen globin β . Klasifikasi alel dibedakan menjadi dua kelas utama yaitu alel berat yang tidak memproduksi rantai globin dan alel ringan dengan produksi rantai globin yang menurun. Kedua alel tersebut dinotasikan sebagai β^0 dan β^+ .^{3,4} Jenis mutasi sebagian besar adalah *point mutation* (mutasi titik). Jenis mutasi lainnya adalah delesi yang mengganggu proses transkripsi pada daerah 5' *untranslated region* (5'UTR)-regio yang tidak ditranslasikan menjadi asam-asam amino-gena globin β seperti pada proksimal CACC box.^{1,3,4} Contoh mutasi ini misalnya -90 C>T, -88 C>T, -88 C>A. Selain itu

mutasi juga dapat terjadi pada daerah TATA box seperti -31 A>G dan -30 T>A. Secara umum mutasi tersebut mengganggu produksi rantai globin yang ringan sehingga menunjukkan gambaran klinis ringan (*mild*) β^+ atau bahkan tersembunyi (*silent*) β^{++} .^{2,3} Mutasi yang melibatkan proses RNA *splicing* dapat terjadi pada nukleotida *splicing* donor seperti IVS2-2-T atau *splicing acceptor* IVS2-850 14 G>T yang mengakibatkan gambaran klinis thalasemia berat (β^0) karena RNA yang normal tidak terbentuk sama sekali. Mutasi yang terletak di antara *splicing* donor dan *acceptor* mengakibatkan penurunan jumlah RNA yang sangat bervariasi sehingga memunculkan fenotipe thalasemia dari ringan sampai berat.^{1,3}

Pada pasien ke-2 dan ke-3, terjadi leukopenia dan trombositopenia yang khas Thalasemia dengan Covid-19.^{6,13,18,19} Leukopenia dan trombositopenia terjadi karena splenomegali akibat proses hemolisis pada pasien thalasemia.^{17,18,20} Thalasemia beta menyebabkan pemecahan eritrosit akibat berkurangnya rantai globin beta dan terdapat rantai globin alpha yang bebas. Eritrosit yang pecah selanjutnya memperberat kerja limpa, meningkatkan jumlah besi sehingga terjadi kelebihan besi, heme yang keluar dari eritrosit berubah menjadi bilirubin yang berlebih, dan terjadi hematopoiesis ekstramedular.^{4,5} Berbagai proses tersebut selanjutnya menyebabkan gejala klinis thalasemia beta seperti splenomegali, *facies cooley*, anemia, ikterus dan hepatomegali. Tiga proses yang mendasari patofisiologi pada gejala thalasemia adalah kompensasi terbentuknya sel darah merah yang belum matang, deposit zat besi di berbagai organ dan hematopoiesis ekstramedular. Proses tersebut menjadi dasar munculnya berbagai manifestasi klinis baik dari anamnesis maupun pemeriksaan fisik pada pasien thalasemia beta.^{3,5,6}

Pasien thalasemia beta mayor wajib menjalani transfusi darah rutin. Untuk mengatasi kelebihan zat besi akibat transfusi, pasien wajib mengonsumsi

kelasi besi. Pada kasus ini pasien kedua dan ketiga tidak diberikan kelasi besi karena kadar ferritin pasien belum mencapai > 2000 ng/ml, sehingga hanya diberikan pada pasien pertama dan keempat yang kadar ferritinnya meningkat > 2000 ng/mL.^{9,16,17,18} Defferasifox adalah kelasi besi yang sering diberikan karena merupakan satu-satunya kelasi besi yang tersedia dalam bentuk oral dengan harga terjangkau dan efek sampingnya dapat ditoleransi oleh anak.^{7,17,18} Pasien thalasemia dengan COVID-19 dapat diberikan diet ekstra susu dan buah untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh.^{7,20} Pada pasien thalasemia dengan infeksi HIV status ferritin dan penggunaan kelasi besi harus diperhatikan karena ferritin yang berlebih akan menyebabkan progresivitas penyakit dan cenderung menimbulkan gejala sisa. Serum ferritin yang meningkat menunjukkan rendahnya kadar CD4 dibawah 350 sel/u pada penderita HIV.^{6,19,20}

Kesimpulan

Manifestasi klinis thalasemia ditemukan mulai dari pucat, konjungtiva anemis, *facies Cooley*, organomegali sampai tidak bergejala. Penderita thalasemia yang memiliki penyakit penyerta lainnya dapat ditatalaksana secara bersamaan.

Daftar Pustaka

- Prommetta S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, et al. Evaluation of staff performance and interpretation of the screening program for prevention of thalassemia. *Biochem Med.* 2017;27:387-397.
- Asada N, Takeishi S, Frenette PS. Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche. *Int J Hematol.* 2017;106:45-54.
- Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia. *The International Journal of Laboratory Hematology.* 2016;38:32-40.
- Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. *Thalassaemia International Federation;* 2008.
- Higgs DR. The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:
- Jones E, Pasricha SR, Allen A, et al. Hcpidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E β -thalassemia and β -thalassemia trait. *Blood.* 2015;125:873- 80.
- Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, et al. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res.* 2011;22:454-61.
- Choudhry VP. Thalassemia minor and major: current management. *Indian J Pediatr.* 2017;84:607-611.
- Maulana MB, Fuadi MR. Clinical pathology aspect on diagnosis cholelithiasis in β -thalassemia patient: A case report. *Ann Med Surg.* 2022;81:104454.
- Vives Corrons JL, De Sanctis V. Rare anaemias, sickle-cell disease and COVID-19. *Acta Biomed.* 2020;91:216-7.
- Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, et al. Heart failure in hemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:479-89.
- Haley K. Congenital hemolytic anemia. *Med Clin N Am.* 2017;101:361-74.
- Vilela TS, Braga JAP, Loggetto SR. Hemoglobinopathy and pediatrics in the time of COVID-19. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43:87-100.
- Chowdhury SF, Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med.* 2020;7:1-6.
- He LN, Chen W, Yang Y, et al. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism and other endocrine disorders in patients with β -thalassemia major: A meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:1-13.
- Vichinsky E, Cohen A, Thompson AA, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of nontransfusion-dependent thalassemia in the United States. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27067.
- Chowdhury SF, Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med.* 2020;7:1-6.
- Shah FT, Sayani F, Trompeter S, et al. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Rev.* 2019; 37:1-13.
- Kwan EY, Lee AC, Li AM, et al. A cross sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassemia major in Hong Kong. *J Paediatr Child Health.* 1995;3:83-7.
- Bridges KE. Iron metabolism and sideroblastic anemia. *Hematology of infancy and childhood.* 1993. p. 391-412.