

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/1/2018  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN  
KEDOKTERAN TATA LAKSANA  
THALASEMIA

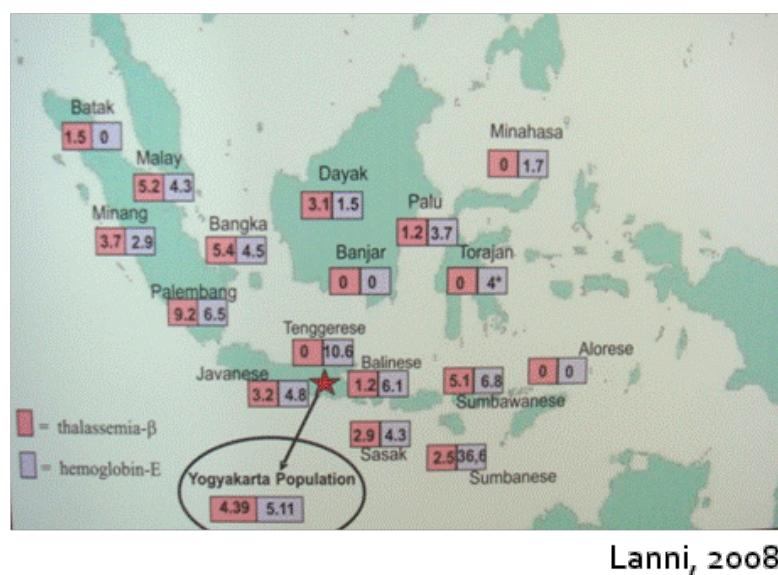
BAB I  
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Thalassemia merupakan gangguan sintesis hemoglobin (Hb), khususnya rantai globin, yang diturunkan. Penyakit genetik ini memiliki jenis dan frekuensi terbanyak di dunia. Manifestasi klinis yang ditimbulkan bervariasi mulai dari asimptomatik hingga gejala yang berat. Thalassemia dikenal juga dengan anemia mediterania, namun istilah tersebut dinilai kurang tepat karena penyakit ini dapat ditemukan dimana saja di dunia khususnya di beberapa wilayah yang dikenal sebagai sabuk thalassemia.

Data dari *World Bank* menunjukkan bahwa 7% dari populasi dunia merupakan pembawa sifat thalassemia. Setiap tahun sekitar 300.000-500.000 bayi baru lahir disertai dengan kelainan hemoglobin berat, dan 50.000 hingga 100.000 anak meninggal akibat thalassemia β; 80% dari jumlah tersebut berasal dari negara berkembang.

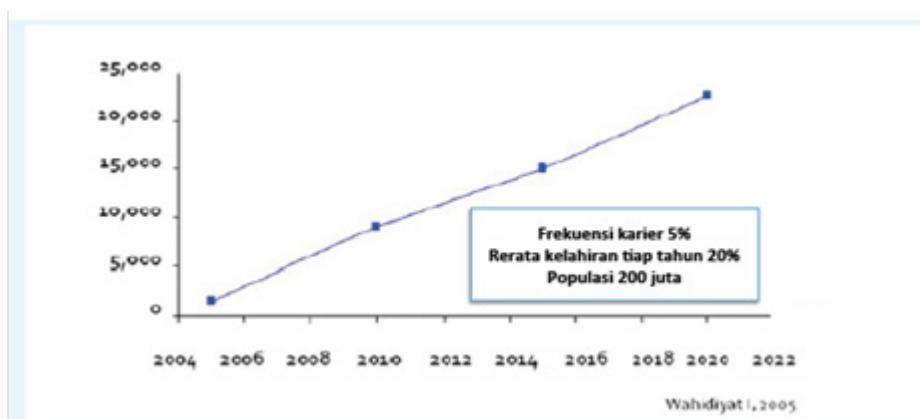
Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk thalassemia dunia, yaitu negara dengan frekuensi gen (angka pembawa sifat) thalassemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan bahwa frekuensi gen thalassemia beta berkisar 3-10%.



Lanni, 2008

**Gambar 1. Peta frekuensi gen pembawa sifat thalassemia beta dan HbE di Indonesia**

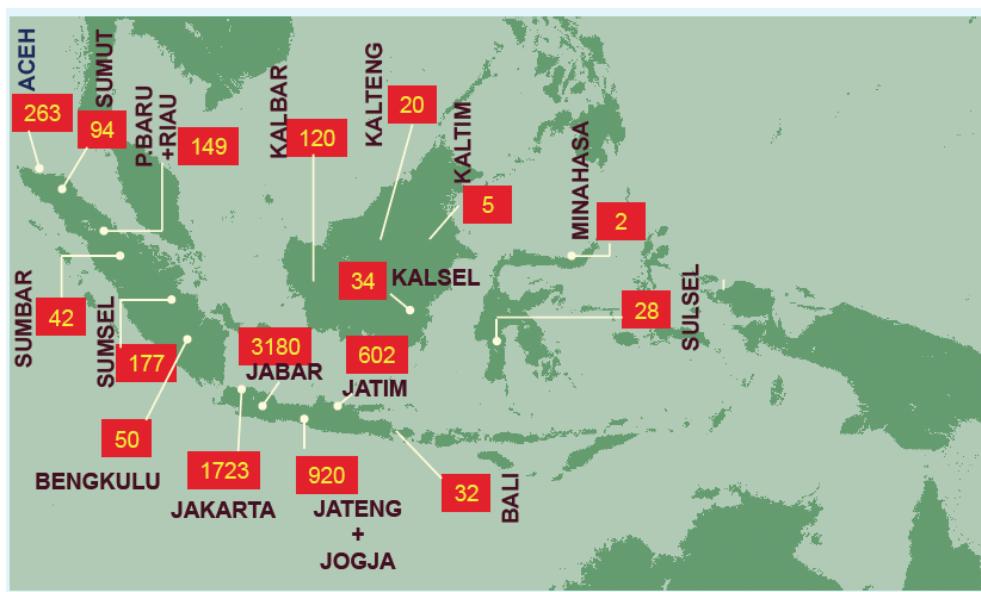
Jika dihitung menggunakan prinsip Hardy-Weinberg tentang frekuensi alel dari generasi ke generasi maka setiap tahunnya akan lahir 2500 bayi dengan thalassemia mayor. Andaikan saja ada 1500 bayi yang terdaftar setiap tahunnya, dapat dibayangkan berapa banyak anak thalassemia mayor, untuk 10 tahun ke depan yang harus dibiayai negara.



**Gambar 2. Perkiraan jumlah anak dengan thalassemia mayor dengan perhitungan menggunakan prinsip Hardy-Weinberg**

Data yang didapat dari seluruh rumah sakit pendidikan ternyata hanya terdaftar sekitar 7670 pasien thalassemia mayor di seluruh Indonesia. Distribusi thalassemia mayor di Indonesia dapat dilihat pada **Gambar 2**. Angka ini masih jauh lebih rendah dari perkiraan jumlah yang

sebenarnya. Hal ini dapat disebabkan karena jenis mutasi gen yang ada di Indonesia sangat bervariasi mulai dari sangat berat sampai ringan, sehingga tidak membutuhkan transfusi (asimptomatis), atau memang karena kurangnya pengetahuan tenaga kesehatan maupun fasilitas laboratorium diagnostik, sehingga tidak terdeteksi (*under-diagnosed*).



**Gambar 3. Distribusi Thalassemia mayor di Indonesia**

(Sumber: Data Unit Kerja Koordinasi Hematologi Onkologi Anak  
Indonesia 2014)

Data Pusat Thalassemia, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FKUI-RSCM, sampai dengan bulan mei 2014 terdapat 1.723 pasien dengan rentang usia terbanyak antara 11-14 tahun. Jumlah pasien baru terus meningkat hingga 75-100 orang/tahun, sedangkan usia tertua pasien hingga saat ini adalah 43 tahun. Beberapa pasien sudah berkeluarga dan dapat memiliki keturunan, bahkan diantaranya sudah lulus menjadi sarjana. Penelitian oleh Wahidiyat I<sup>5</sup> pada tahun 1979 melaporkan usia angka harapan hidup pasien thalassemia rerata hanya dapat mencapai 8-10 tahun.

Pengobatan penyakit thalassemia sampai saat ini belum sampai pada tingkat penyembuhan. Transplantasi sumsum tulang hanya dapat membuat seorang thalassemia mayor menjadi tidak lagi memerlukan transfusi darah, namun masih dapat memberikan gen thalassemia pada keturunannya. Di seluruh dunia tata laksana thalassemia bersifat simptomatik berupa transfusi darah seumur hidup. Kebutuhan 1 orang anak thalassemia mayor dengan berat badan 20 kg untuk transfusi darah

dan kelasi besi adekuat akan membutuhkan biaya sekitar Rp.300 juta per tahun. Jumlah ini belum termasuk biaya pemeriksaan laboratorium dan pemantauan, serta tata laksana komplikasi yang muncul.

Transfusi darah merupakan tindakan transplantasi organ yang sederhana, tetapi mengandung banyak risiko, seperti reaksi transfusi dan tertularnya penyakit akibat tercemarnya darah donor oleh virus seperti hepatitis B, C, Human Immunodeficiency Virus (HIV), dan *human t-cell leukaemia virus* (HTLV). Data Pusat thalassemia Jakarta menunjukkan hasil uji serologis dari 716 pasien, 2% pasien tertular infeksi hepatitis B, 15% pasien tertular infeksi hepatitis C, dan 5 orang pasien tertular infeksi HIV. Baru pada akhir tahun 2011 pasien thalassemia di RS tertentu bisa mendapatkan *packed red cells* (PRC) rendah leukosit dengan menggunakan skrining *nucleic acid test* (NAT) secara gratis, namun juga tidak rutin tersedia. Selain risiko tertular penyakit infeksi, pasien yang mendapatkan transfusi berulang juga dapat mengalami reaksi transfusi mulai dari ringan seperti menggigil, urtikaria, sampai berat seperti syok anafilaksis. Penggunaan *bedside filter* saat pemberian transfusi darah non leukodeplesi pada saat transfusi juga belum rutin dilakukan, karena akan menambah beban biaya.

Obat kelasi besi sangat diperlukan oleh semua pasien yang mendapatkan transfusi PRC berulang, untuk mengeluarkan kelebihan besi yang disebabkan akibat anemia kronis dan tata laksana utama (transfusi PRC) yang diberikan. Satu kantong darah 250 mL terdapat sekitar 200 mg Fe, sedangkan besi /Fe yang keluar dari tubuh hanya 1-3 mg/hari. Kelebihan besi ini akan ditimbun di semua organ terutama, hati, jantung, dan kelenjar pembentuk hormon. Obat kelasi besi yang tersedia di dunia ada 3 jenis dan ketiganya tersedia di Indonesia. Sayangnya ketersediaan obat ini di setiap RS di seluruh Indonesia tidak sama, hal ini disebabkan mahalnya harga obat, selain itu bergantung pada anggaran pembiayaan obat di setiap tipe rumah sakit, sehingga banyak pasien yang mendapat obat dengan dosis suboptimal. Akibatnya komplikasi yang muncul karena timbunan besi yang berlebihan besi di organ muncul lebih cepat/awal.

Komplikasi seperti gagal jantung, gangguan pertumbuhan, keterlambatan pertumbuhan tanda pubertas akibat gangguan hormonal, dan lainnya umumnya muncul pada awal dekade kedua, tetapi dengan tata laksana yang adekuat/optimal usia mereka dapat mencapai dekade

ketiga bahkan keempat.<sup>7</sup> Menurut kepustakaan komplikasi umumnya terjadi di akhir dekade pertama atau awal dekade kedua, terbanyak disebabkan gagal jantung, infeksi, dan gangguan endokrin. Kematian utama disebabkan oleh gagal jantung dan infeksi. Di Pusat thalassemia RSCM Jakarta, angka kematian terbanyak pertama adalah gagal jantung (46%) dan diikuti oleh infeksi (23%). Morbiditas akibat timbunan besi lainnya adalah gangguan hati, perdarahan, gangguan kelenjar hormon terutama kelenjar gonad, tiroid, paratiroid, dan pankreas sehingga muncul gejala seperti pertumbuhan fisik yang terhambat, tidak adanya tanda-tanda seks sekunder, infertilitas, diabetes melitus, tulang keropos dan sebagainya. Saat ini pemeriksaan penunjang yang menjadi baku emas di dunia untuk mendeteksi adanya kelebihan besi di jantung dan hati menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI) dengan program T2\*. Sayangnya pemeriksaan ini baru tersedia di Jakarta saja. Timbunan besi di jantung dan hati tidak berkorelasi baik dengan kadar feritin serum, sehingga sering kali pasien dengan kadar feritin serum di bawah 2500 ng/mL, telah mempunyai banyak timbunan besi di jantung dengan nilai MRI T2\* < 20 millisecond (ms), atau nilai MRI T2\* hati < 6,3 ms. Pemeriksaan penunjang lainnya yang cukup mahal adalah pemeriksaan kadar hormon, dan tidak semua laboratorium rumah sakit di daerah mempunyai pemeriksaan penunjang ini. Walaupun tersedia, apakah harga pemeriksannya dapat dibayar dengan asuransi yang ada? Setelah itu, bila sudah ada hasilnya apakah semua rumah sakit mampu menyediakan dan memberikan obat yang dibutuhkan pasien dalam jumlah yang cukup/adekuat?

Transfusi darah dan pemakaian obat-obatan seumur hidup sering menimbulkan rasa jemu, bosan berobat, belum lagi adanya perubahan fisik, merasa berbeda dengan saudara atau teman-temannya akan menyebabkan rasa inferior diri. Mereka sering putus sekolah dan tidak mendapatkan pekerjaan sehingga menimbulkan efek psikososial yang sangat berat.

Penyakit thalassemia memang belum dapat disembuhkan, namun merupakan penyakit yang dapat dicegah, yaitu dengan melakukan skrining pre dan retrospektif. Sayangnya skrining ini belum menjadi prioritas pemerintah. Dengan melakukan skrining, akan banyak biaya yang dapat dihemat pada 10-20 tahun mendatang dan bisa dipakai di bidang lainnya.

Berdasarkan gambaran masalah di atas, program pengelolaan penyakit thalassemia selain memberikan pengobatan yang optimal pada pasien thalassemia mayor sehingga tumbuh kembang menjadi baik, juga harus ditujukan kepada upaya pencegahan lahirnya pasien thalassemia mayor, melalui skrining thalassemia premarital terutama pada pasangan usia subur yang dapat dilanjutkan dengan diagnosis pranatal. Biaya pemeriksaan skrining thalassemia sekitar 350-400 ribu rupiah/orang, jauh lebih murah dibandingkan dengan biaya penanganan satu pasien selama setahun. Jika saat ini biaya penanganan seorang pasien dengan berat badan 20 kg sekitar 300 juta rupiah setahun maka biaya tersebut setara dengan biaya pemeriksaan skrining thalassemia untuk sekitar 750 orang. Lebih lanjut WHO menyatakan besarnya biaya tahunan program nasional pencegahan thalassemia sama dengan besarnya biaya yang dibutuhkan untuk penanganan medis 1 orang pasien selama 1 tahun. Biaya program pencegahan thalassemia ini relatif konstan, sementara biaya penanganan medis cenderung terus meningkat dari tahun ke tahun.

## B. TUJUAN

Tujuan umum

Menurunkan mortalitas dan morbiditas thalassemia yang bergantung pada transfusi

Tujuan khusus

1. Meningkatkan mutu pelayanan dalam tata laksana pasien thalassemia yang bergantung pada transfusi berdasarkan bukti klinis yang ada.
2. Tata laksana pasien diharapkan menjadi lebih optimal, kualitas hidup pasien menjadi lebih baik, dan skrining serta pencegahan thalassemia dapat diupayakan.
3. Membuat rekomendasi bagi fasilitas kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau panduan praktek klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

## C. RINGKASAN MASALAH

1. Jumlah pasien terus meningkat setiap tahunnya.
2. Diagnosis seringkali terlambat (*under-diagnosed*)
  - a. Kurangnya pengetahuan dan sosialisasi kepada masyarakat.

- b. Kemampuan dokter, perawat, tenaga medis lain masih suboptimal.
  - c. Kurangnya fasilitas laboratorium untuk menegakkan diagnosis thalassemia dan diagnosis komplikasinya berupa: darah perifer lengkap (DPL), gambaran darah tepi (GDT), *high performance liquid chromatography* (HPLC), pemeriksaan genetik, dan MRI T2\*.
3. Tata laksana komplikasi akibat penyakit, pengobatan, dan terapi besi belum dapat dilakukan secara adekuat di semua fasilitas kesehatan.
- a. Akibat penyakit; komplikasi pada organ lain yang disebabkan anemia kronis.
  - b. Transfusi darah; ketersediaan dan keamanan jenis darah sesuai standar.
  - c. Diagnosis komplikasi dan tata laksana kelebihan besi pada jantung, endokrin, dan organ lainnya.
  - d. Kelasi besi; ketersediaan obat, distribusi, dan kepatuhan penggunaannya.
  - e. Masalah nutrisi; gizi kurang dan gagal tumbuh.
4. Skrining dan pencegahan.
- Kurangnya perhatian pemerintah, tenaga medis, dan masyarakat dalam melakukan skrining sebagai upaya pencegahan lahirnya anak dengan thalassemia mayor, dan deteksi dini kasus baru oleh para tenaga medis.

## D. METODE

### **1. Strategi pencarian literatur**

Penelusuran artikel dilakukan melalui kepustakaan elektronik dengan mengambil database PUBMED dan MEDLINE. Kata kunci yang digunakan adalah : *thalassemia, diagnosis, screening, prognosis, treatment*.

### **2. Kriteria inklusi dan eksklusi**

#### **Kriteria inklusi**

Pasien thalassemia anak yang bergantung pada transfusi darah.

#### **Kriteria Eksklusi**

Pasien dengan thalassemia intermedia atau minor ataupun kelainan darah non thalassemia yang bergantung transfusi.

### 3. Pertanyaan klinis

- a. Bagaimana data epidemiologi thalassemia di Indonesia ?
- b. Bagaimana pendekatan diagnosis thalassemia yang bergantung pada transfusi?
  - 1) Diagnosis klinis (anamnesis, pemeriksaan fisis)
  - 2) Diagnosis laboratoris

Bagaimana thalassemia  $\beta$  mayor didiagnosis dengan menggunakan nilai laboratorium mulai laboratorium sederhana sampai pemeriksaan analisis DNA? (mencakup skrining dan pemeriksaan diagnostik)?
- c. Terapi transfusi darah dalam tata laksana thalassemia
  - 1) Apa indikasi transfusi darah pada pasien thalassemia?
  - 2) Apa evaluasi yang perlu dilakukan sebelum memutuskan seorang anak akan diberikan transfusi darah teratur?
  - 3) Apakah RBC *genotyping* dapat mengurangi risiko terjadinya alloimunisasi?
  - 4) Apakah penggunaan darah *leukodepleted* efektif dalam mengurangi reaksi transfusi?
  - 5) Apakah penggunaan *pre-storage filtration* lebih baik bila dibandingkan dengan *bedside filters*?
  - 6) Reaksi apa saja yang umum terjadi dan bagaimana tata laksananya?
  - 7) Bagaimana monitoring transfusi pada pasien thalassemia?
- d. Timbunan besi
  - 1) Apakah kadar feritin serum dapat menilai timbunan besi?
  - 2) Apakah nilai saturasi transferin dapat menilai timbunan besi?
  - 3) Apa indikator terbaik untuk menilai total besi tubuh?
  - 4) Apa indikator terbaik untuk mengukur timbunan besi pada jantung?
  - 5) Apa indikator terbaik untuk mengukur timbunan besi pada hati?
- e. Kelasi besi
  - 1) Apakah penggunaan kelasi besi terbukti dapat meningkatkan harapan hidup dan menurunkan mortalitas dan morbiditas pasien thalassemia mayor?

- 2) Apa indikasi penggunaan kelasi besi dan efek samping yang ditimbulkannya?
  - 3) Kapan terapi kelasi besi sebaiknya dimulai dan parameter/pemeriksaan apa yang diperlukan untuk memulai pemberian kelasi besi?
  - 4) Kelasi besi mana yang terbaik untuk membuang timbunan besi pada organ jantung dan hati?
  - 5) Apakah pilihan terapi besi dapat meningkatkan kepatuhan pada pasien dengan thalassemia mayor?
- f. Splenektomi
- 1) Apakah indikasi splenektomi pada pasien thalassemia?
  - 2) Apakah vaksinasi sebelum splenektomi dan penggunaan antibiotik setelah tindakan splenektomi dapat mengurangi risiko dari *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI).
  - 3) Apakah setelah splenektomi penggunaan aspirin dapat mengurangi risiko trombosis?
  - 4) Apakah tindakan splenektomi dapat dihindari?
- g. Peran nutrisi dan suplementasi pada pasien thalassemia
- h. Evaluasi dan tata laksana komplikasi jantung pada pasien thalassemia
- 1) Apakah komplikasi terbanyak pada jantung?
  - 2) Apakah faktor risiko terjadinya komplikasi pada jantung?
  - 3) Apa saja modalitas untuk memantau komplikasi pada jantung dan seberapa sering frekuensi pemeriksaan tersebut ?
  - 4) Bagaimana efektifitas masing-masing kelasi besi dalam mengurangi timbunan besi pada miokardium dan meningkatkan fungsi jantung?
  - 5) Bagaimana efektivitas berbagai kombinasi kelasi besi dalam mengurangi timbunan besi di miokardium dan meningkatkan fungsi jantung ?
- i. Evaluasi dan tata laksana komplikasi hati pada pasien thalassemia
- 1) Bagaimana mendiagnosis kelebihan besi pada organ hati.
  - 2) Apakah faktor risiko terjadinya komplikasi pada organ hati, bagaimana pengaruh timbunan besi, infeksi yang ditransmisikan dari tranfusi.

- 3) Kelasi besi apa yang efektif dalam mengambil timbunan besi di hati ?
- 4) Bagaimana mendiagnosis komplikasi endokrin dan tata laksana pasien thalasemia dengan:
  - a) Perawakan pendek
  - b) Pubertas terlambat
  - c) Diabetes melitus
  - d) Hipotiroidism
  - e) Hipoparatiroidism
  - f) Osteoporosis/osteopenia
- 5) Mengatasi infeksi pada pasien thalassemia
  - a) Bagaimana menangani demam akut pada pasien thalassemia?
  - b) Bagaimana mengatasi hepatitis B dan C pada pasien thalassemia?
  - c) Bagaimana mengatasi infeksi pascasplenektomi?
- 6) Bagaimana melakukan konseling terhadap pasien, keluarga, dan anggota keluarga lainnya?
- 7) Bagaimana peran dan tahapan skrining pre dan prospektif dalam tata laksana thalassemia?

#### **4. Tingkat pembuktian dan rekomendasi**

Peringkat bukti dan derajat rekomendasi diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, sesuai dengan kriteria yang ditetapkan *US Agency for Health Care Policy and Research*

##### **Peringkat bukti (*Level of Evidence*)**

- Ia. Meta-analisis *randomized controlled trials*.
- Ib. Minimal satu *randomized controlled trials*.
- IIa. Minimal satu *non-randomized controlled trials*.
- IIb. Studi kohort dan/atau studi kasus kontrol.
- IIIa. Studi *cross-sectional*.
- IIIb. Seri kasus dan laporan kasus.
- IV. Konsensus dan pendapat ahli.

**Derajat rekomendasi**

- A : Pembuktian yang termasuk dalam tingkat Ia atau Ib.
- B : Pembuktian yang termasuk dalam tingkat Iia atau Iib.
- C : Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIIa, IIIb, atau IV.

## BAB II

### HASIL DAN DISKUSI

Hemoglobin normal manusia dewasa terdiri dari 2 rantai beta dan 2 rantai alfa yang membentuk tetramer  $\alpha_2\beta_2$  (HbA). Komposisi HbA dalam sirkulasi darah mencapai >97%, sedangkan HbA<sub>2</sub> 2-3% dan HbF <1%. Dengan komposisi seperti ini hemoglobin dapat mengangkut oksigen ke jaringan dengan baik.<sup>8</sup>

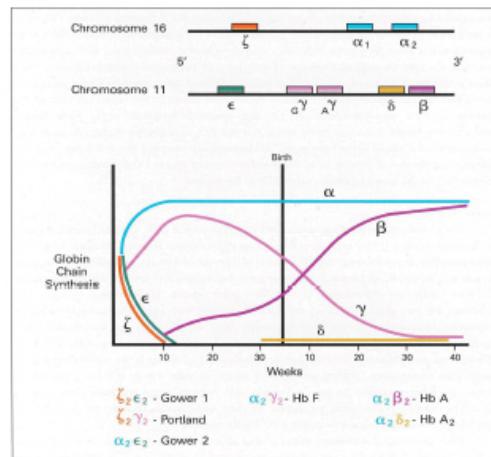
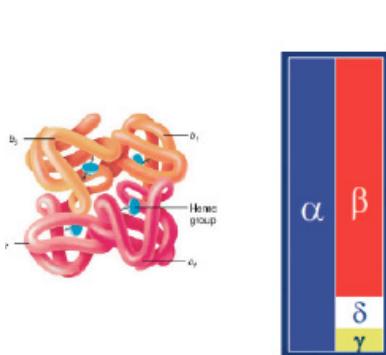


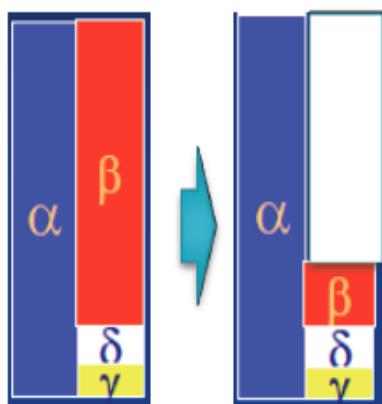
Figure 1 Globin Chain Synthesis

**Gambar 4.a Hemoglobin normal**

**Gambar 4.b Pembentukan hemoglobin sesuai usia**

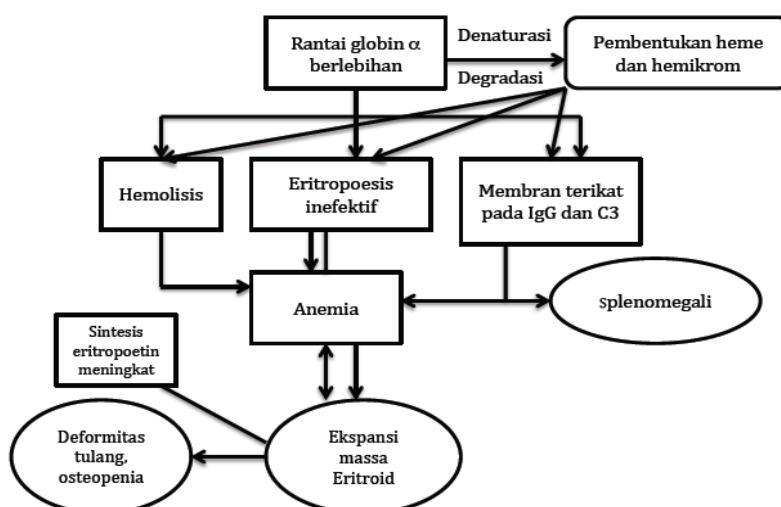
Thalassemia alfa terjadi akibat mutasi pada kromosom 16. Rantai globin alfa terbentuk sedikit atau tidak terbentuk sama sekali sehingga rantai globin yang ada membentuk HbBart ( $\gamma_4$ ) dan HbH ( $\beta_4$ ). Tetramer tersebut tidak stabil dan badan inklusi yang terbentuk mempercepat destruksi eritrosit.

**Hb Normal      Gangguan sintesis  
rantai beta**



**Gambar 5. Keseimbangan rantai globin pada mutasi gen globin beta.**

Thalassemia beta terjadi akibat mutasi gen globin beta sehingga produksi rantai globin beta menjadi berkurang atau tidak terbentuk sama sekali. Rantai globin alfa yang terbentuk tidak semua dapat berikatan dengan rantai globin beta sehingga terjadi peningkatan HbF dan HbA<sub>2</sub>. Selain itu terbentuk pula rantai tetramer alfa yang tidak stabil yang mudah terurai. Rantai globin alfa bebas tersebut tidak larut, kemudian membentuk presipitat yang memicu lisis eritrosit di mikrosirkulasi (limpa) dan destruksi di sumsum tulang.



**Gambar 6. Patofisiologi thalassemia beta**

Pada akhirnya gangguan oksigenasi karena kelainan hemoglobin ini menimbulkan hipoksia jaringan dan tubuh akan mengkompensasi dengan membentuk eritrosit baru namun kondisi yang terjadi adalah eritropoiesis inefektif. Patofisiologi tersebut menjelaskan manifestasi klinis yang muncul pada thalassemia.

#### A. DIAGNOSIS

Thalassemia yang bergantung pada transfusi adalah pasien yang membutuhkan transfusi secara teratur seumur hidup. Diagnosis thalassemia ditegakkan dengan berdasarkan kriteria anamnesis, pemeriksaan fisis, dan laboratorium. Manifestasi klinis thalassemia mayor umumnya sudah dapat dijumpai sejak usia 6 bulan.

##### 1. Anamnesis :

- a. Pucat kronik; usia awitan terjadinya pucat perlu ditanyakan.  
Pada thalassemia  $\beta$ /HbE usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih tua.
- b. Riwayat transfusi berulang; anemia pada thalassemia mayor memerlukan transfusi berkala.
- c. Riwayat keluarga dengan thalassemia dan transfusi berulang.
- d. Perut buncit; perut tampak buncit karena adanya hepatosplenomegali.
- e. Etnis dan suku tertentu; angka kejadian thalassemia lebih tinggi pada ras Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara. Thalassemia paling banyak di Indonesia ditemukan di Palembang 9%, Jawa 6-8%, dan Makasar 8%.
- f. Riwayat tumbuh kembang dan pubertas terlambat.

##### 2. Pemeriksaan Fisis

Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisis pada anak dengan thalassemia yang bergantung transfusi adalah pucat, sklera ikterik, *facies Cooley* (dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi), hepatosplenomegali, gagal tumbuh, gizi kurang, perawakan pendek, pubertas terlambat, dan hiperpigmentasi kulit.

##### 3. Laboratorium

###### Darah perifer lengkap (DPL)

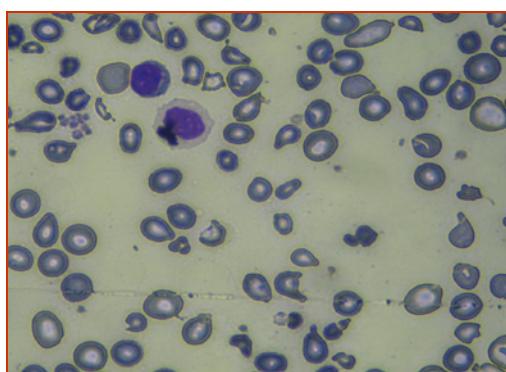
- a. Anemia yang dijumpai pada thalassemia mayor cukup berat

dengan kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL.

- b. Hemoglobinopati seperti Hb Constant Spring dapat memiliki MCV dan MCH yang normal, sehingga nilai normal belum dapat menyingkirkan kemungkinan thalassemia trait dan hemoglobinopati.
- c. Indeks eritrosit merupakan langkah pertama yang penting untuk skrining pembawa sifat thalassemia (trait), thalassemia  $\delta\beta$ , dan high Persisten fetal hemoglobine (HPFH)13,
- d. *Mean corpuscular volume* (MCV) < 80 fL (mikrositik) dan mean corpuscular haemoglobin (MCH) < 27 pg (hipokromik). Thalassemia mayor biasanya memiliki MCV 50 – 60 fL dan MCH 12 – 18 pg.
- e. Nilai MCV dan MCH yang rendah ditemukan pada thalassemia, dan juga pada anemia defisiensi besi. MCH lebih dipercaya karena lebih sedikit dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (less susceptible to storage changes).

#### **Gambaran darah tepi**

- a. Anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan *tear-drop*), mikrositik hipokrom, *basophilic stippling*, badan Pappenheimer, sel target, dan eritrosit berinti (menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis)
- b. Total hitung dan neutrofil meningkat
- c. Bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia.



**Gambar 7 . Gambaran darah tepi pada thalassemia mayor**

#### ***RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW)***

RDW menyatakan variasi ukuran eritrosit. Anemia defisiensi besi memiliki RDW yang meningkat >14,5%, tetapi tidak setinggi seperti pada thalassemia mayor. Thalassemia trait memiliki eritrosit mikrositik yang uniform

sehingga tidak / hanya sedikit ditandai dengan peningkatan RDW. Thalassemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan RDW yang tinggi nilainya.

**Tabel 1. Gambar darah tepi dan analisis Hb thalassemia-β minor dan ADB**

Diagnosis	Hb (g/dL)	MCV (fL)	MCH (pg)	RDW (%)
Thalassemia-β minor	12,6 (SB 1,7)	67,2 (SB 7,8)	22,2 (SB 2,8)	16,9 (SB 1,4)
ADB	10 (SB 1,7)	74,3 (SB 6,8)	24,1 (SB 2,1)	21 (SB 4,0)

**Data Divisi Hematologi-Onkologi Dep IKA 2009.**

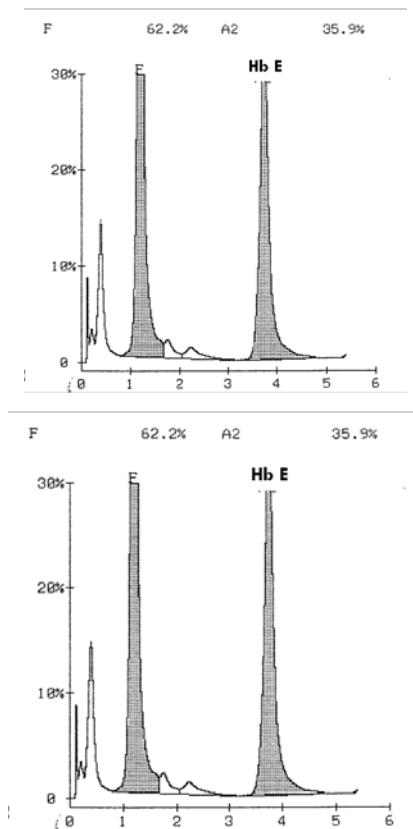
### **RETIKULOSIT.**

Jumlah retikulosit menunjukkan aktivitas sumsum tulang. Pasien thalassemia memiliki aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan diperoleh hasil yang rendah.

### **HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC)**

- a. Sebagai alat ukur kuantitatif HbA<sub>2</sub> dan HbF, dan dapat dipakai untuk mengidentifikasi dan menghitung varian hemoglobin secara presuntif. Pemeriksaan alternatif dapat dilakukan jika varian hemoglobin yang terdeteksi pada HPLC relevan dengan klinis pasien.
- b. HbF dominan (>90%) pada hampir semua kasus thalassemia β berat, kecuali pasien telah menerima transfusi darah dalam jumlah besar sesaat sebelum pemeriksaan. HbA tidak terdeteksi sama sekali pada thalassemia β<sup>0</sup> homozigot, sedangkan HbA masih terdeteksi sedikit pada thalassemia β<sup>+</sup>. Peningkatan HbA<sub>2</sub> dapat memandu diagnosis thalassemia β trait.
  - 1) Kadar HbA<sub>2</sub> mencerminkan derajat kelainan yang terjadi.
  - 2) HbA<sub>2</sub> 3,6-4,2% pada thalassemia β<sup>+</sup> ringan.

- 3) HbA<sub>2</sub> 4-9% pada thalassemia heterozigot  $\beta^0$  dan  $\beta^+$  berat.
- 4) HbA<sub>2</sub> lebih dari 20% menandakan adanya HbE. Jika hemoglobin yang dominan adalah HbF dan HbE, maka sesuai dengan diagnosis thalassemia  $\beta$ /HbE.



**Gambar 8. Gambaran Analisis Hb dengan metode *High performance liquid chromatography* thalassemia**

- c. HbA<sub>2</sub> normal tidak langsung menyingkirkan diagnosis thalassemia.
- 1) HbA<sub>2</sub> dapat menjadi lebih rendah dari kadar sebenarnya akibat kondisi defisiensi besi, sehingga diperlukan terapi defisiensi besi sebelum melakukan HPLC ulang untuk menilai kuantitas subtipen Hb.
  - 2) Feritin serum rendah merupakan petunjuk adanya defisiensi besi, namun tidak menyingkirkan kemungkinan thalassemia trait. Bila defisiensi besi telah disingkirkan, nilai HbA<sub>2</sub> normal, namun indeks eritrosit masih sesuai dengan thalassemia, maka dapat dicurigai kemungkinan thalassemia  $\alpha$ , atau koeksistensi thalassemia  $\beta$  dan  $\delta$ .

## ELEKTROFORESIS HEMOGLOBIN

Beberapa cara pemeriksaan elektroforesis hemoglobin yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan Hb varians kuantitatif (*electrophoresis celloose acetat membrane*), HbA<sub>2</sub> kuantitatif (metode mikrokolom), HbF (alkali denaturasi modifikasi Betke 2 menit), atau pemeriksaan elektroforesis menggunakan *capillary hemoglobin electrophoresis*.

## ANALISIS DNA

Analisis DNA merupakan upaya diagnosis molekular thalassemia, yang dilakukan pada kasus atau kondisi tertentu:

1. Ketidakmampuan untuk mengonfirmasi hemoglobinopati dengan pemeriksaan hematologi:
  - a. Diagnosis thalassemia β mayor yang telah banyak menerima transfusi. Diagnosis dapat diperkuat dengan temuan thalassemia β heterozigot (pembawa sifat thalassemia beta) pada kedua orangtua
  - b. Identifikasi karier dari thalassemia β *silent*, thalassemia β dengan HbA<sub>2</sub> normal, thalassemia α<sup>0</sup>, dan beberapa thalassemia α<sup>+</sup>.
  - c. Identifikasi varian hemoglobin yang jarang.
2. Keperluan konseling genetik dan diagnosis prenatal.

## REKOMENDASI

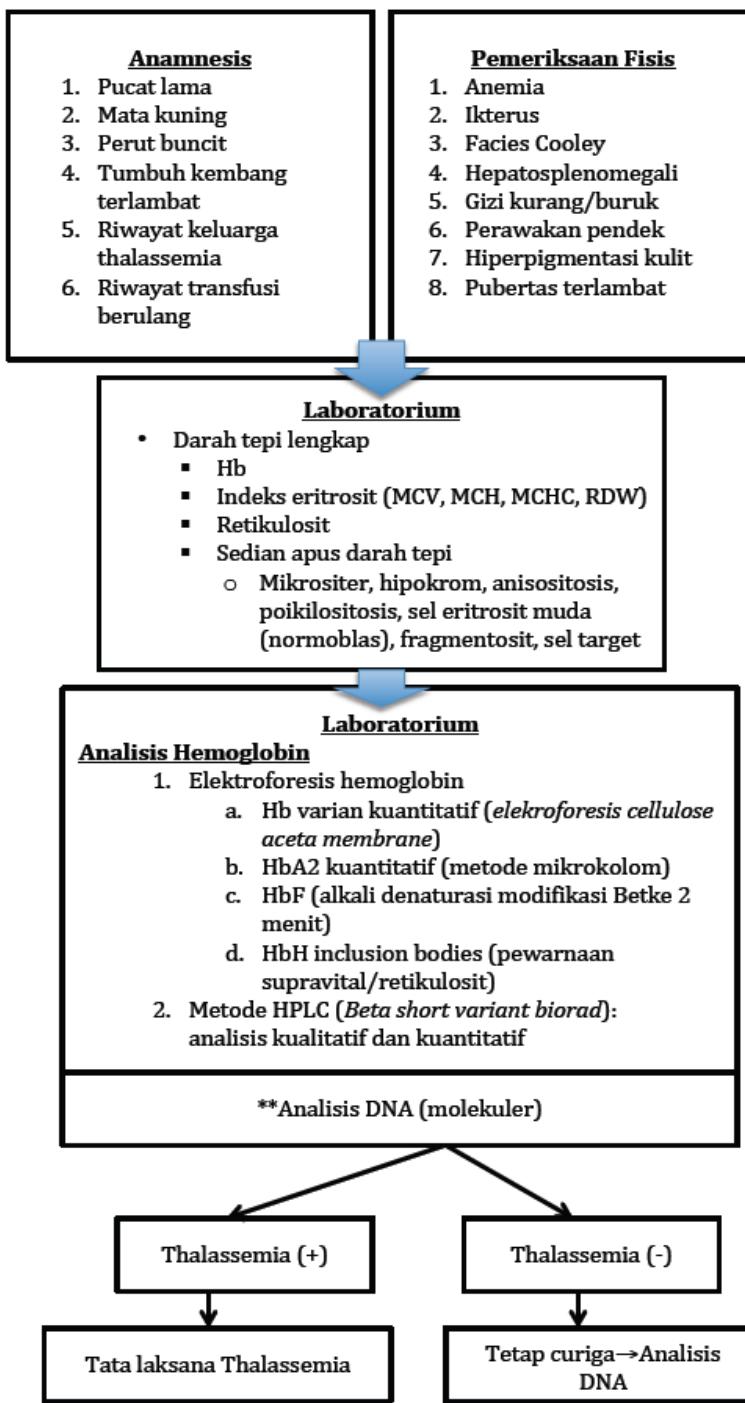
**Diagnosis thalassemia didukung oleh temuan dari gambaran darah tepi, elektroforesis hemoglobin, dan HPLC. (GRADE A)**

**MCH < 27 pg dapat digunakan sebagai ambang batas identifikasi karier pada skrining thalassemia. (GRADE A)**

**Tes DNA dilakukan jika pemeriksaan hematologis/analisis Hb tidak mampu menegakkan diagnosis hemoglobinopati. (GRADE B)**

**Bila pasien sudah sering mendapat transfusi berulang, dilakukan pemeriksaan HPLC kedua orangtua kandung. (GRADE B)**

#### 4. Alur diagnosis thalassemia



- \* Bila sudah transfusi, dapat dilakukan pemeriksaan DPL dan dilanjutkan pemeriksaan analisis Hb kedua orangtua.
- \*\* Pemeriksaan DNA dilakukan apabila telah transfusi darah berulang, hasil skrining orangtua sesuai dengan pembawa sifat thalassemia, hasil pemeriksaan esensial tidak khas (curiga ke arah thalassemia α delesi 1 gen atau mutasi titik).

Sumber : Perhimpunan Hematologi dan Transfusi darah Indonesia (PHTDI))

## B. TATA LAKSANA

### 1. Transfusi darah

#### Indikasi transfusi darah

Tujuan transfusi darah pada pasien thalassemia adalah untuk menekan hematopoiesis ekstramedular dan mengoptimalkan tumbuh kembang anak. 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 2x pemeriksaan dengan selang waktu >2 minggu, tanpa adanya tanda infeksi atau didapatkan nilai Hb >7gr/dL dan dijumpai, gagal tumbuh, dan/atau deformitas tulang akibat thalassemia. (*Level of evidence IV*)

#### Evaluasi sebelum transfusi

Pasien perlu menjalani pemeriksaan laboratorium berikut sebelum memulai transfusi pertama:

- a. Profil besi: feritin serum, *serum iron* (SI), *total iron binding capacity* (TIBC)
- b. Kimia darah berupa uji fungsi hati; SGOT, SGPT, PT, APTT, albumin, bilirubin indirek, dan bilirubin direk.
- c. Fungsi ginjal : ureum, kreatinin
- d. Golongan darah: ABO, Rhesus
- e. Marker virus yang dapat ditransmisikan melalui transfusi darah: antigen permukaan Hepatitis B (HbsAg), antibodi Hepatitis C (anti-HCV), dan antibodi HIV (anti-HIV).
- f. *Bone age*.

Keluarga atau pasien diinformasikan mengenai kegunaan dan risiko transfusi, kemudian menandatangi persetujuan (*informed consent*) sebelum transfusi dimulai. Identifikasi pasien dan kantong darah perlu dilakukan pada setiap prosedur pemberian transfusi darah sebagai bagian dari upaya *patient safety*.

### Cara pemberian transfusi darah

- a. Volume darah yang ditransfusikan bergantung dari nilai Hb. Bila kadar Hb pratransfusi  $>6$  gr/dL, volume darah yang ditransfusikan berkisar 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam.
- b. Target pra kadar Hb post-transfusi tidak melebihi dari 14-15 g/dL<sup>22</sup>, sedangkan kadar Hb pratransfusi berikutnya diharapkan tidak kurang dari 9,5 mg/dL. Nilai Hb pretransfusi antara 9-10 g/dL dapat mencegah terjadinya hemopoiesis ekstramedular, menekan konsumsi darah berlebih, dan mengurangi absorpsi besi dari saluran cerna.
- c. Jika nilai Hb  $<6$  gr/dL, **dan atau** kadar Hb berapapun tetapi dijumpai klinis gagal jantung maka volume darah yang ditransfusikan dikurangi menjadi 2-5 ml/kg/kali dan kecepatan transfusi dikurangi hingga 2 mL/kg per jam untuk menghindari kelebihan cairan/*overload*.
- d. Darah yang diberikan adalah golongan darah donor yang sama (ABO, Rh) untuk meminimalkan alloimunisasi dan jika memungkinkan menggunakan darah *leucodepleted* yang telah menjalani uji skrining *nucleic acid testing* (NAT) untuk menghindari/meminimalkan tertularnya penyakit infeksi lewat transfusi.
- e. Darah yang sudah keluar dari bank darah sudah harus ditransfusikan dalam waktu 30 menit sejak keluar dari bank darah. Lama waktu sejak darah dikeluarkan dari bank darah hingga selesai ditransfusikan ke tubuh pasien maksimal dalam 4 jam. Transfusi darah dapat dilakukan lebih cepat (durasi 2-3 jam) pada pasien dengan kadar Hb  $> 6$  gr/dL.
- f. Nilai Hb dinaikkan secara berlahan hingga target Hb 9 gr/dL. Diuretik furosemid dipertimbangkan dengan dosis 1 hingga 2 mg/kg pada pasien dengan masalah gangguan fungsi jantung atau bila terdapat klinis gagal jantung. Pasien dengan masalah jantung, kadar Hb pratransfusi dipertahankan 10-12 g/dL. Pemberian transfusi diberikan dalam jumlah kecil tiap satu hingga dua minggu.

- g. Interval antar serial transfusi adalah 12 jam, namun pada kondisi anemia berat interval transfusi berikutnya dapat diperpendek menjadi 8-12 jam.
- h. Setiap kali kunjungan berat badan pasien dan kadar Hb dicatat, begitu pula dengan volume darah yang sudah ditransfusikan. Data ini dievaluasi berkala untuk menentukan kebutuhan transfusi pasien. Pasien tanpa hipersplenisme kebutuhan transfusi berada di bawah 200 mL PRC/kg per tahun. Prosedur transfusi mengikuti/sesuai dengan panduan klinis dan laboratoris masing-masing senter. Pada saat transfusi diperhatikan reaksi transfusi yang timbul dan kemungkinan terjadi reaksi hemolitik. Pemberian asetaminofen dan difenhidramin tidak terbukti mengurangi kemungkinan reaksi transfusi.

#### **Jenis produk darah yang digunakan**

Idealnya darah yang ditransfusikan tidak menyebabkan risiko atau efek samping bagi pasien. Beberapa usaha mulai dari seleksi donor, pemeriksaan golongan darah, skrining darah terhadap infeksi menular lewat transfusi darah (IMLTD), uji silang serasi (*crossmatch*), dan pengolahan komponen telah dilakukan untuk menyiapkan darah yang aman. Beberapa teknik pengolahan komponen darah sudah dapat dilakukan untuk meningkatkan keamanan darah. Tersedianya komponen darah yang aman akan menunjang pemberian transfusi darah secara rasional dan berdasarkan indikasi yang tepat.

Beberapa produk darah dapat dijumpai di bank darah, salah satunya adalah eritrosit cuci/ *washed erythrocyte* (WE). Produk ini memberikan beberapa keuntungan antara lain dapat menghilangkan leukosit 50-95% dan eritrosit 15%. Komponen darah WE dapat mengurangi risiko terjadinya reaksi alergi, dan mencegah reaksi anafilaksis pada defisiensi IgA. Kerugian WE ini memiliki waktu simpan yang pendek 4-6 jam dan memiliki risiko bahaya kontaminasi. Produk ini tidak direkomendasikan pada thalassemia. Sekitar tahun 1860-1970 mulai dikembangkan teknik *leukodepleted*, yaitu berupa proses pemisahan *buffy coat* (BC) yang mengandung leukosit dan trombosit dari PRC dengan sedimentasi atau sentrifugasi

sehingga leukosit menurun 60-80% dan eritrosit menurun 20-30%. Teknik ini terbukti dapat mencegah dan mengurangi dampak kontaminasi leukosit. Beberapa terminologi dapat dijumpai di literatur adalah *leukodepleted* di Eropa dan *leucoreduced* di US. Perbedaannya terletak pada jumlah leukosit yang dapat disaring, yaitu *leukodepleted* dapat mengurangi leukosit hingga  $10^7$ - $10^8$ , sedangkan *leucoreduced*  $< 10^5$ . Sedangkan jumlah leukosit pada 1 unit *whole bood* (WB) adalah  $2 \times 10^9$ .

Proses pemisahan leukosit pada komponen darah menggunakan filter yang terbuat dari bahan tertentu yang dapat memisahkan leukosit. Proses ini dapat dilakukan pada saat pembuatan darah/ *pra-storage* atau beberapa saat sebelum transfusi/*post-storage*. Jenis darah PRC biasa dan WE tetap membutuhkan *bed side* filter. Thalassemia mayor membutuhkan transfusi secara teratur sehingga perlu diperhatikan hal-hal di bawah ini

- a. Produk darah yang digunakan hendaknya PRC rendah leukosit (*leukodepleted*) yang telah menjalani uji skrining NAT dan menggunakan produk darah yang telah dicocokkan dengan darah pasien (*Level of Evidence IIa*)
- b. Penggunaan *pre-storage filtration* terbukti lebih baik dibandingkan dengan *bed side filtration*. (*Level of Evidence IIIa*) Pada *pre-storage filtration*, leukosit akan difilter sebelum sempat mengeluarkan sitokin, sehingga reaksi transfusi berupa *febrile non hemolytic transfusion reaction* (FNHTR) dapat lebih dihindari, yang penyebabnya selain alloimunisasi oleh *human leukocyte antigen* (HLA) juga karena keberadaan sitokin dalam komponen darah.
- c. Penggunaan *whole bood* pada pasien dengan transfusi rutin dapat menyebabkan reaksi transfusi non-hemolitik.
- d. Apabila darah *leukodepleted* dengan skrining NAT tidak tersedia dapat dipertimbangkan darah yang berasal dari donor tetap untuk mengurangi risiko penyakit yang ditransmisikan melalui darah, alloimunisasi, dan reaksi transfusi lainnya.
- e. Komplikasi dari transfusi dapat dikurangi dengan pemilihan produk darah tertentu seperti PRC cuci, sel darah merah beku/*frozen (cryopreserved red cells)*, dan donor tetap, walaupun pada

thalassemia yang membutuhkan transfusi darah berulang idealnya mendapatkan PRC *leukodepleted*.

### **Reaksi transfusi dan tata laksananya**

Bila terjadi reaksi transfusi, tata laksana disesuaikan berdasarkan berat ringannya reaksi transfusi. Penggunaan PRC *leukodepleted* dapat mengurangi berbagai reaksi transfusi sedangkan penggunaan premedikasi seperti asetaminofen dan difenhidramin tidak terbukti mengurangi risiko reaksi transfusi.

### **Demam sebagai reaksi transfusi non-hemolitik (*febrile nonhemolytic transfusion reactions/ FNHTR*)**

Reaksi transfusi ini sering terjadi beberapa dekade lalu, namun dengan penggunaan PRC *leukodepleted* kejadiannya semakin jarang. Kejadian ini dipicu oleh akumulasi sitokin dan alloimunisasi. Demam juga dapat disebabkan oleh reaksi hemolitik akibat dari produk darah yang terkontaminasi bakteri.

### **Reaksi alergi**

Reaksi alergi dimediasi oleh IgE, biasanya dipicu oleh protein plasma, dan dapat bermanifestasi ringan hingga berat. Reaksi ringan seperti urtikaria, gatal, dan ruam kemerahan, sedangkan gejala yang berat meliputi stridor, bronkospasme, hipotensi, hingga reaksi anafilaksis. Reaksi alergi berat terutama diwaspadai pada pasien dengan imunodefisiensi IgA dan pasien yang memiliki antibodi IgA. Pencegahan reaksi alergi berulang dapat dilakukan dengan pemberian PRC cuci. Pasien dengan defisiensi IgA dapat diberikan darah dari donor dengan defisiensi IgA.

### **Reaksi hemolitik akut**

Reaksi ini dapat terjadi dalam hitungan menit sampai beberapa jam setelah transfusi. Gejala yang ditimbulkan adalah demam mendadak, menggigil, nyeri tulang belakang, sesak, hemoglobinuria, dan syok. Reaksi ini dapat timbul karena produk darah yang diberikan tidak sesuai dengan darah pasien. Ketidaksesuaian produk darah ini lebih banyak terjadi pada pasien yang melakukan transfusi di tempat yang tidak biasanya. Kesalahan ini dapat dikurangi dengan

mengidentifikasi pasien dengan cermat sebelum memberikan darah. Idealnya pemeriksaan label darah dilakukan oleh 2 staf yang berbeda sebelum memberikan produk darah. Apabila dicurigai terjadi reaksi transfusi, hentikan transfusi segera, dan berikan cairan intravena untuk mempertahankan volume intravaskular. Pemberian diuretik dipertimbangkan dalam kondisi terjadi penurunan fungsi ginjal. Apabila terjadi koagulasi intravaskular diseminata (KID) dapat diberikan heparin. Identitas donor dan penerima darah diperiksa ulang dan bank darah harus mencari kemungkinan adanya alloantibodi yang tidak terdeteksi.

### **Reaksi lambat transfusi**

Reaksi lambat terjadi dalam 5 hingga 14 hari setelah transfusi, ditandai dengan anemia yang terjadi tiba-tiba, ikterik, dan malaise. Reaksi ini terjadi apabila alloantibodi tidak terdeteksi pada saat transfusi dilakukan atau terdapat pembentukan antibodi baru. Apabila hal ini terjadi contoh darah dikirim ke PMI untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

### **Anemia hemolitik autoimun**

Anemia hemolitik autoimun adalah komplikasi serius akibat transfusi darah. Darah yang diberikan mungkin kompatibel pada pemeriksaan awal, namun umur eritrosit sangat pendek dan kadar Hb turun dibawah kadar Hb pratransfusi biasanya. Destruksi darah terjadi pada darah pasien dan donor serta evaluasi serologi menunjukkan reaksi antigen-antibodi luas. Kondisi ini dapat diatasi dengan pemberian steroid, agen imunosupresan, dan imunoglobulin intravena. Kejadian ini umumnya terjadi pada transfusi pada usia dewasa.

### ***Transfusion-related acute lung injury***

*Transfusion-related acute lung injury* (TRALI) adalah komplikasi berat yang mungkin terjadi akibat anti-neutrofil atau antibodi anti-HLA.<sup>35</sup> Komplikasi ini ditandai oleh dispns, takikardia, demam, dan hipotensi dalam jangka waktu 6 jam setelah transfusi. Pemeriksaan foto toraks dapat memperlihatkan infiltrat di seluruh lapang paru atau gambaran edema paru. Tata laksana TRALI bersifat suportif

meliputi pemberian oksigen, steroid, diuretik, dan pada kondisi yang berat dapat diperlukan ventilasi mekanik.

#### ***Transfusion-induced graft-versus-host disease***

*Transfusion-induced graft-versus-host disease* (TI-GVHD) disebabkan oleh limfosit hidup yang berada dalam darah donor. Kondisi ini jarang terjadi dan bersifat fatal. Risiko mengalami TI-GVHD lebih tinggi pada pasien imunokompromais, atau pasien imunokompeten yang mendapatkan darah dari anggota keluarga yang memiliki TI-GVHD. Reaksi terjadi dalam 1 hingga 4 minggu setelah transfusi, ditandai dengan demam, ruam, disfungsi hati, diare, dan pansitopenia akibat kegagalan sumsum tulang. Untuk mengurangi risiko TI-GVHD hindari transfusi dari anggota keluarga/ donor haploidentikal. Transfusi menggunakan *leucodepleted* saja tidak mengurangi risiko ini.

#### ***Transfusion-associated circulatory overload***

*Transfusion-associated circulatory overload* (TACO) terjadi pada kondisi disfungsi jantung atau pada pemberian transfusi yang terlalu cepat. Reaksi ditandai dengan sesak dan takikardia, sedangkan foto toraks menunjukkan edema pulmonal. Tata laksana ditujukan untuk mengurangi volume darah dan meningkatkan fungsi jantung. Pertimbangkan penggunaan oksigen, diuretik, dan obat gagal jantung bila diperlukan.

#### ***Transmisi agen infeksius***

Transfusi darah dapat mentransmisikan agen infeksius seperti bakteri, virus, dan parasit. Hal ini masih dapat terjadi karena beberapa kemungkinan berikut:

- a. Jenis dan jumlah pemeriksaan untuk mendeteksi patogen masih terbatas. Masih banyak skrining patogen yang belum dapat dilakukan.
- b. Transmisi virus masih dapat terjadi karena masih dalam *window period* dan beberapa alat tes yang ada tidak spesifik.
- c. Munculnya agen infeksius baru.

### Monitoring pada saat transfusi

Sesaat sebelum transfusi diberikan, pastikan kembali beberapa data penting pasien yaitu identitas diri, kadar Hb pratransfusi, dan jumlah darah yang akan diberikan. Transfusi dilakukan di tempat yang memadai dengan petugas kesehatan terlatih. Tanda vital dipantau berkala sebelum, selama, dan setelah transfusi. Bila terjadi reaksi transfusi, segera hentikan transfusi dan evaluasi kegawatan pada pasien sehingga tindakan antisipasi dapat dilakukan dengan cepat dan tepat. Kemungkinan penyebab dievaluasi secara simultan.

### REAKSI TRANSFUSI DAN TATA LAKSANA

Kategori	Tanda	Gejala	Penyebab yang mungkin
<b>Kategori I</b>	Reaksi lokal	Pruritus	Hipersensitivitas
<b>Reaksi ringan</b>	ditempat transfusi		
<b>Kategori II</b>	<i>Flushing</i> , urtikaria,	Cemas, pruritus,	• Hipersensitivitas
<b>Reaksi sedang</b>	demam, lemas, takikardia	palpitasi, dispnu, sakit kepala	sedang-berat • Demam non hemolitik akut (FNHTR) • Kontaminasi dengan pirogen dan bakteria
<b>Kategori III</b>	Kaku, demam, lemas, hipotensi (tekanan darah sistolik turun $\geq$ 20%)	Cemas, nyeri dada, nyeri di daerah transfusi, sesak napas, nyeri punggung, sakit kepala, dispnu	• Hemolisis intravaskular akut • Kontaminasi darah dan syok sepsis • Overload cairan • Reaksi anafilaksis • Cedera paru terkait transfusi (TRALI)

#### Tata laksana

<b>Kategori I</b>	- Transfusi diperlambat
<b>Reaksi ringan</b>	- Berikan antihistamin - Bila tidak terdapat perbaikan atau gejala semakin berat dalam 30 menit, tata laksana sesuai <b>reaksi transfusi kategori II</b>
<b>Kategori II</b>	- Stop transfusi. Ganti infus set dan pastikan terdapat akses vena dengan salin normal
<b>Reaksi sedang</b>	- Cek produk darah, buat laporan untuk bank darah

- 
- |                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Kategori III</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Kirim produk darah beserta infus set untuk pemeriksaan lebih lanjut, disertai dengan contoh darah terbaru dan urin pasien.</li><li>- Berikan antihistamin IM, hindari pemberian aspirin pada pasien dengan trombositopenia</li><li>- Berikan kortikosteroid intravena dan bronkodilator bila terdapat gejala brokospasme dan stridor</li><li>- Tampung urin 24 jam untuk mencari kemungkinan hemolisis</li><li>- Bila klinis perbaikan lakukan transfusi kembali secara perlahan dengan produk darah baru, dan observasi secara hati-hati.</li><li>- Bila tidak terdapat perbaikan, tatalaksana sesuai <b>reaksi transfusi kategori III</b></li></ul>   |
| <b>Reaksi berat</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Stop transfusi, pastikan terdapat akses vena untuk salin normal</li><li>- Berikan cairan salin normal 20-30 ml/kg untuk menjaga tekanan darah sistolik. Bila hipotensi, berikan dalam 5 menit, dan posisikan kaki pasien lebih tinggi.</li><li>- Pastikan jalan napas baik dan berikan oksigen.</li><li>- Berikan adrenalin (1:1000) 0,01 ml/kgbb secara lambat</li><li>- Berikan kortikosteroid IV dan bronkodilator (adrenalin, aminofilin, salbutamol) apabila dijumpai tanda-tanda bronkospasme dan stridor</li><li>- Berikan diuretik; furosemid 1 mg/kg IV atau yang sejenis</li><li>- Cari kemungkinan etiologi dengan melakukan pemeriksaan laboratorium dari sampel darah dan urin</li><li>- Bila terdapat kecurigaan ke arah koagulasi intravaskular diseminata (KID) berikan transfusi trombosit dan kriopresipitat, atau FFP</li><li>- Evaluasi ulang, bila hipotensi:<ul style="list-style-type: none"><li>o Berikan salin normal 20-30 ml/kg dalam 5 menit</li><li>o Berikan inotrop, jika tersedia</li></ul></li><li>- Bila terdapat tanda-tanda gagal ginjal akut<ul style="list-style-type: none"><li>o Lakukan balans diuretik ketat</li><li>o Berikan furosemid</li><li>o Pertimbangan dopamin</li><li>o Dialisis jika diperlukan</li></ul></li><li>- Bila terdapat kecurigaan ke arah bakteremia, lakukan pemberian antibiotik spektrum luas IV</li></ul> |
-

## REKOMENDASI

Transfusi mulai diberikan secara rutin setelah pasien didiagnosis thalassemia mayor **dan** nilai Hb <7 g/dL lebih dari 2 minggu, **atau** terdapat gagal tumbuh atau deformitas tulang. **(GRADE C)**

Semua pasien sudah diperiksa golongan darah sebelum dilakukan transfusi. **(GRADE C)**

Volume dan kecepatan darah yang ditransfusikan bergantung pada nilai Hb pratransfusi. Volume transfusi 10-15 mL/kg untuk Hb > 6 gr/dL, dan 2-5 mL/kg untuk Hb < 5. Interval transfusi 12 jam, dan jarak antara transfusi berikutnya 2-4 minggu **(GRADE C)**

Transfusi dilakukan dengan target Hb post-transfusi 12-13 g/dL dan Hb pratransfusi 9-10 g/dL. **(GRADE B)**

Pemberian diuretik tidak rutin diberikan pada anemia berat. Diuretik hanya hanya diberikan pada klinis gagal jantung. **(GRADE B)**

Darah yang diberikan adalah darah *leukodepleted* yang telah menjalani uji skrining NAT dengan golongan darah yang sama (ABO, Rh). Bila darah berjenis PRC biasa atau *leukoreduced* maka tetap dianjurkan memakai bedside filter. **(GRADE B)**

**Bila** transfusi darah leukodepleted dan NAT tidak tersedia maka diupayakan mencari donor tetap yang telah menjalani skrining rutin. **(GRADE B)**

Dilakukan pemeriksaan berkala untuk menyingkirkan penyakit yang ditularkan melalui transfusi, yaitu : HbsAg, anti-HCV, dan anti-HIV penyaring. **(GRADE C)**

## 2. Kelasi besi

Kelebihan besi dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang di berbagai sistem organ. Pemberian terapi kelasi besi dapat mencegah komplikasi kelebihan besi dan menurunkan angka kematian pada pasien thalassemia.

### Indikasi kelasi besi

Terapi kelasi besi bertujuan untuk detoksifikasi kelebihan besi yaitu mengikat besi yang tidak terikat transferin di plasma dan

mengeluarkan besi dari tubuh. Kelasi dimulai setelah timbunan besi dalam tubuh pasien signifikan, yang dapat dinilai dari beberapa parameter seperti jumlah darah yang telah ditransfusikan, kadar feritin serum, saturasi transferin, dan kadar besi hati/ *liver iron concentration* – LIC (biopsi, MRI, atau feritometer).<sup>25</sup>

LIC minimal 3000 ug/g berat kering hati merupakan batasan untuk memulai kelasi besi namun biopsi adalah tindakan yang invasif sehingga beberapa parameter lain menjadi pilihan. Pemberian kelasi besi dimulai bila kadar feritin serum darah sudah mencapai 1000 ng/mL, atau saturasi transferin  $\geq 70\%$ , atau apabila transfusi sudah diberikan sebanyak 10-20 kali atau sekitar 3-5 liter. (**Level of evidence IIIa**)

Kelasi besi kombinasi diberikan jika kadar feritin serum  $>2500$  ng/mL yang menetap minimal 3 bulan, apabila sudah terjadi kardiomiopati, atau telah terjadi hemosiderosis jantung pada pemeriksaan MRI T2\* ( $<20$  ms). (**Level of evidence IIa**)

#### **Jenis dan cara pemberian kelasi besi**

Terapi kelasi besi memerlukan komitmen yang tinggi dan kepatuhan dari pasien dan keluarga. Jenis kelasi besi yang terbaik adalah yang dapat digunakan pasien secara kontinu, dengan mempertimbangkan efektifitas, efek samping, ketersediaan obat, harga, dan kualitas hidup pasien. Tiga jenis kelasi besi yang saat ini digunakan adalah desferoksamin, deferipron, dan deferasiroks.

Desferoksamin merupakan terapi lini pertama pada anak. Bila tingkat kepatuhan buruk atau pasien menolak, deferipron atau deferasiroks dapat menjadi alternatif. Terapi kombinasi kelasi besi saat ini terbatas pada kondisi kelebihan besi yang tidak dapat diatasi dengan monoterapi atau telah terdapat komplikasi ke jantung. Klinisi perlu memperhatikan *cost and benefit* dalam memutuskan kelasi mana yang akan digunakan dan berbagai kelebihan serta kekurangan kelasi besi harus diinformasikan secara jelas kepada pasien dan orangtua. Keputusan yang diambil pada akhirnya dibuat berdasarkan kesepakatan dan kenyamanan pasien.

**a. Desferoksamin (Desferal, DFO)**

Desferoksamin adalah kelator besi yang telah banyak diteliti dan terbukti menunjukkan efek yang dramatis dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien thalassemia. Bioavailabilitas oralnya buruk sehingga harus diberikan secara subkutan, intravena, atau terkadang intramuskular. DFO juga memiliki waktu paruh yang pendek (30 menit) sehingga diberikan dalam durasi 8-12 jam per hari, 5-7 kali per minggu.



Desferoksamin diberikan dengan dosis 30–60 mg/kg per kali, dengan kecepatan maksimal 15 mg/kg/jam dan total dosis per hari tidak melebihi 4-6 gram. Jarum dipasang di paha atau perut hingga mencapai dermis dan dihubungkan dengan *syringe pump*. Jika *pump* tidak tersedia maka DFO dapat diberikan secara drip intravena, dalam NaCl 0,9% 500 mL. Asam askorbat (vitamin C) dapat meningkatkan ekskresi besi jika diberikan bersamaan dengan desferoksamin, sehingga vitamin C dikonsumsi per oral dengan dosis 2-4 mg/kg/hari (100-250 mg) segera setelah infus desferoksamin dimulai.<sup>25,37</sup>

Desferoksamin tidak disarankan pada pasien anak di bawah usia 2 tahun karena risiko toksisitas yang lebih tinggi pada usia lebih muda dan pada pasien dengan timbunan besi minimal. Desferoksamin dengan dosis lebih tinggi yaitu 60-100 mg/kg berat badan per hari, 24 jam per hari, 7 hari per minggu, secara intravena, diindikasikan pada pasien dengan hemosiderosis berat dan disfungsi organ vital misalnya kardiomiopati atau gagal jantung.

**b. Deferipron (Ferriprox, DFP, L1)**

Deferipron merupakan kelator oral yang telah banyak digunakan di dunia.

Deferipron mampu menurunkan timbunan



besi dalam tubuh, bahkan lebih efektif menurunkan besi di jantung dibandingkan desferoksamin. Dosis yang diberikan adalah 75-100 mg/kg per hari, dibagi dalam 3 dosis, diberikan per oral sesudah makan.

Penelitian **Pennell dkk.** tahun 2005 membandingkan efektivitas DFO dengan DFP dalam sebuah uji klinis acak terkontrol pada 61 pasien dengan siderosis miokardium asimptomatik. Rerata dosis yang digunakan adalah 92 mg/kg/hari DFP atau 43 mg/kg DFO sebanyak 5-7 hari per minggu selama 12 bulan. Kepatuhan pasien cukup baik pada kedua kelompok (93-94%). Perbaikan MRI T2\* miokardium lebih nyata pada kelompok DFP dibandingkan DFO (27% vs 13%; p 0,023), begitu pula perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri (DFP 3,1% vs DFO 0,3%, p 0,003), yang diperkirakan dapat menurunkan angka mortalitas hingga 40-65%. (**Level of evidence IIa**)

Penelitian **Makis dkk.** pada tahun 2013 mencoba menilai efektivitas dan efek samping DFP dalam bentuk sirup (Ferriprox 100 mg/mL) untuk 9 anak berusia kurang dari 10 tahun (rerata usia 6,5 tahun, interval 2-10 tahun) dengan hemoglobinopati bergantung transfusi. Sirup DFP diberikan dengan dosis awal 50 mg/kg/hari dan ditingkatkan bertahap setiap 2 minggu menjadi 75 mg/kg/hari, kemudian 100 mg/kg/hari pada akhir minggu ke-4. Keberhasilan terapi dinilai setelah 21,5 bulan terapi (interval 15-31 bulan). Feritin serum turun dari 2440 menjadi 1420 ng/mL dan seluruh subjek menunjukkan kepatuhan yang baik dengan sirup DFP. Efek samping yang dilaporkan adalah nyeri perut dan diare, neutropenia ringan 1200/uL, dan atralgia, yang semuanya membaik spontan walaupun DFP dilanjutkan. Penelitian ini menyimpulkan sediaan sirup DFP aman dan memungkinkan konsumsi DFP pada anak usia <6 tahun, yang belum mampu mengonsumsi tablet DFP. (**Level of evidence IIa**).

### c. Deferasiroks (Exjade/DFX)

Deferasirox adalah kelator oral berupa tablet *dispersible*. Bioavailabilitas oralnya baik dan waktu paruhnya panjang sehingga sesuai untuk pemberian 1 kali per hari. Dosis dimulai dari 20 hingga 40 mg/kg/hari. Tablet dicampurkan ke dalam air, jus apel, atau jus jeruk, dan sebaiknya dikonsumsi dalam keadaan perut kosong 30 menit sebelum atau setelah makan.



**Pennell dkk.** pada tahun 2010 melaporkan penelitian pada 192 pasien thalasemia mayor, terbagi dalam 2 kelompok yaitu (1) kelompok “*iron reduction*”: 114 subjek dengan kelebihan besi (feritin serum >2500 ng/mL) dan siderosis jantung (MRI T2\* 5–20 ms), dan (2) kelompok “*pencegahan*”: 78 subjek dengan MRI T2\* jantung masih >20 ms. Kelompok “*iron reduction*” mendapatkan DFX 30 mg/kg/hari sedangkan kelompok “*pencegahan*” mendapat 20-30 mg/kg/hari, yang kemudian dinaikkan 5-10 mg/kg hingga maksimum 40 mg/kg/hari berdasarkan feritin serum dan MRI T2\* setelah 6 bulan. Subjek yang mengalami penurunan MRI T2\* atau tidak responsif akan mendapatkan peningkatan dosis hingga 45 mg/kg/hari. Sekitar 90% subjek dari kedua kelompok memerlukan peningkatan dosis DFX. Penelitian ini menunjukkan efek yang baik dari DFX untuk meningkatkan parameter MRI T2\* jantung namun dengan dosis yang lebih dari 30 mg/kg/hari, melebihi batas aman yang direkomendasikan untuk DFX. (**Level of evidence IIa**)

### Terapi kelasi kombinasi

#### Desferoksamin (DFO) dan Deferipron (DFP)

**D’Angelo dkk** pada tahun 2004 melaporkan penggunaan terapi kombinasi DFO dan DFP pada 13 pasien thalassemia mayor. Pasien mendapatkan DFO subkutan 50–60 mg/kg, 4-6 kali per minggu selama 10-30 bulan, namun kepatuhan pasien buruk dan beberapa efek samping terjadi, yaitu fibrosis subkutan (13 orang), tuli

sensorineural (4 pasien), metaplasia femoral dan metafisis peroneal (6 pasien). DFO dihentikan dan diganti dengan DFP 75 mg/kg/hari dibagi dalam 3 dosis selama 10-30 bulan (durasi DFO dan DFP sama untuk 1 orang pasien). Tujuh dari 13 pasien tersebut tidak berespon baik terhadap DFP sehingga diberikan terapi kombinasi DFO dan DFP. Pasien dengan terapi kombinasi mendapatkan tambahan DFO 40-50 mg/kg selama 7-10 hari setelah transfusi. Parameter keberhasilan kelasi besi pada penelitian ini adalah penurunan feritin serum dan peningkatan ekskresi besi di urin. Dari 13 pasien yang gagal terapi DFO, 6 pasien berespon baik terhadap monoterapi DFP, dengan penurunan feritin serum 3083 menjadi 1248 ng/mL dan ekskresi besi 6,3 menjadi 30,9 mg/24 jam urin. Sebanyak 7 orang sisanya mendapat terapi kombinasi DFO dan DFP dengan penurunan feritin serum 2864 menjadi 1475 ng/mL dan ekskresi besi 8,1 menjadi 29,9 mg/24 jam urin. Perbaikan parameter tersebut mungkin didukung oleh sinergisme DFO dengan DFP. DFO baik mengikat besi di plasma setelah transfusi dan didukung oleh DFP yang berperan sebagai *iron shuttle* untuk besi di jaringan. Kombinasi ini juga baik pada pasien dengan efek samping DFO karena dosis DFO yang diberikan lebih rendah (**Level of evidence IIa**).

Penelitian **Tanner dkk.** pada tahun 2007 mengikutsertakan 65 pasien dengan siderosis jantung moderat ( $T2^* 8-20 \text{ ms}$ ) dalam uji klinis acak terkontrol yang membandingkan DFO monoterapi dengan kombinasi DFO+DFP. Dosis DFP yang digunakan adalah 75 mg/kg/hari. Peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri lebih tinggi pada kelompok kombinasi dibandingkan monoterapi (2,6% vs 0,6%;  $p < 0,05$ ). (**Level of evidence IIa**)

#### **Desferoksamin (DFO) dan Deferasiroks (DFX)**

Penelitian oleh **Jetsrisuparb dkk.** pada tahun 2010 melaporkan studi retrospektif pada 7 pasien thalassemia berusia 8-19,9 tahun yang mendapat terapi kombinasi DFO dan DFX. DFX diberikan 20-30 mg/kg sekali sehari selama 4 hari berturut-turut, dilanjutkan dengan DFO 20-40 mg/kg/hari subkutan selama 8-12 jam dan 100 mg vitamin C oral selama 3 hari berikutnya. Pola ini diulangi lagi setiap minggunya. Pasca kelasi besi 8-32 bulan, terdapat penurunan feritin

serum tanpa efek samping. Kepatuhan terhadap terapi mencapai 90% (**Level of evidence IIIa**).

### **Deferipron (DFP) dan Deferasiroks (DFX)**

Laporan kasus oleh **Alavi dkk.** pada tahun 2014 melaporkan perempuan usia 25 tahun dengan thalassemia mayor yang telah mendapatkan transfusi rutin sejak usia 3 tahun. Kelasi besi yang pertama kali digunakan adalah DFO subkutan namun beberapa tahun terakhir pasien tidak patuh karena reaksi kulit pada insersi alat pompa. Feritin serum 4200 ng/mL, MRI T2\* hati 1,7 ms, dan MRI T2\* jantung 10,3 ms. Pasien mendapatkan DFX 25 mg/kg/hari selama 1 tahun dan feritin serum turun menjadi 1596 ng/mL, MRI T2\* hati 6,78 ms, dan jantung 15 ms. DFP kemudian ditambahkan dengan dosis 75 mg/kg/hari. Setelah 8 bulan terapi kombinasi feritin serum turun drastis hingga 100 ng/mL, MRI T2\* hati 9 ms dan jantung 23,1 ms. Efek samping atau toksisitas obat tidak ditemukan selama pemberian kelasi besi. (**Level of evidence IIIa**)

### **Pemantauan respon terapi kelasi besi**

Pemantauan timbunan besi dalam tubuh dapat dilakukan dengan beberapa cara. Pengukuran kadar besi bebas / *Labile plasma iron* (LPI) atau *non transferin bound iron* (NTBI) dan LIC melalui biopsi hati adalah cara paling akurat namun saat ini pemeriksaan MRI dapat mengukur konsentrasi besi di organ secara non-invasif. Berikut adalah beberapa batasan target terapi kelasi besi pada pasien thalassemia:

- a. LIC dipertahankan <7000 ug/g berat kering hati.
- b. Feritin serum 1000-2500 ng/mL; namun feritin kurang mampu memperkirakan timbunan besi dalam tubuh secara tepat, karena kadarnya banyak dipengaruhi faktor eksternal seperti inflamasi dan infeksi.

### **Pemantauan efek samping kelasi besi**

Gejala toksisitas kelasi besi perlu diperhatikan pada setiap pasien thalassemia yang mendapatkan terapi kelasi. Beberapa hal berikut perlu dipantau secara rutin bergantung pada jenis kelasi besi yang digunakan

### **Kelasi besi dengan DFO**

a. Audiologi

Pemeriksaan audiologi *baseline* perlu dilakukan sebelum memulai terapi kelasi khususnya DFO. Keluhan seperti gangguan pendengaran dan tinitus perlu dipantau setiap kunjungan pasien dan audiogram dilakukan setiap tahun. Jika terdapat tuli atau tinitus awitan baru, maka kelator dapat dihentikan dan audiogram diulang dalam waktu 1 bulan. Status besi tubuh perlu dievaluasi ulang dan kelasi besi dapat dimulai kembali setelah pendengaran membaik.

b. Oftalmologi

Keluhan gangguan penglihatan khususnya persepsi warna perlu dipantau setiap kunjungan karena gangguan penglihatan warna seringkali menjadi gejala paling dini dari *over-chelation*. Pemeriksaan rutin oleh dokter spesialis mata dilakukan setiap tahun untuk menyingkirkan katarak, penurunan tajam penglihatan, buta senja, dan penyempitan lapang penglihatan.

c. Pertumbuhan

Gangguan pertumbuhan perlu diperhatikan khususnya pada pasien yang menggunakan DFO di usia <3 tahun. Gangguan pertumbuhan dapat diantisipasi dengan pemeriksaan tinggi dan berat badan tiap bulan dan pengukuran kecepatan pertumbuhan per tahun. Tinggi duduk dinilai setiap 6 bulan untuk mengetahui pemendekan batang tubuh (*truncal shortening*).

d. Reaksi alergi dan reaksi lokal

Injeksi subkutan desferoksamin dapat menimbulkan urtikaria lokal dan reaksi alergi lain yang lebih berat. Urtikaria biasanya dapat diatasi dengan pengenceran desferoksamin 25-30% atau hidrokortison untuk kasus berat. Pada pasien dengan riwayat reaksi anafilaksis dapat dilakukan desensitisasi atau penggantian regimen kelasi besi.

### **Kelasi besi dengan DFP**

#### **a. Neutropenia**

Neutropenia merupakan salah satu efek samping tersering deferipron. Pemeriksaan darah tepi dan hitung jenis perlu dilakukan berkala setiap 5-10 hari sekali. Apabila pemeriksaan ini tidak dapat dilakukan, maka perlu dilakukan edukasi kepada orangtua, bahwa apabila anak mengalami infeksi, segera menghentikan pemberian kelasi besi. (**Level of evidence IV**)

#### **b. Gangguan gastrointestinal**

Efek samping mual, muntah, dan diare merupakan efek samping yang dilaporkan pada penggunaan deferipron. Keluhan ini perlu ditanyakan kepada pasien di setiap kunjungan ke dokter.

### **Kelasi besi dengan DFX**

#### **a. Nefrologi**

Efek samping penurunan fungsi ginjal perlu diwaspadai pada penggunaan kelasi besi. Kreatinin serum perlu dipantau setiap bulan pada pasien yang mendapatkan deferasiroks dan setiap 3 bulan untuk pasien dengan desferoksamin atau deferipron. Jika kreatinin serum meningkat lebih dari 33% di atas *baseline* atau melebihi batas atas nilai normal 2 kali berturut-turut maka dosis obat harus diturunkan.

Tabel di bawah ini merangkum efek samping kelator besi dan upaya pemantauan efek sampingnya:

**Tabel 2. Efek samping kelasi besi dan pemantauannya**

	<b>Desferoksamin</b>	<b>Deferasiroks</b>	<b>Deferipron</b>
Darah perifer			setiap
lengkap, hitung			minggu
neutrofil			
absolut			
SGOT, SGPT	setiap 3 bulan	setiap 3-4 minggu	setiap 3 bulan
Kreatinin serum	setiap 3 bulan	setiap 3-4 minggu	setiap 3 bulan
Glukosa urin		setiap 3-4 minggu	

Elektrolit		setiap 3-4 minggu	
Pemeriksaan mata	setiap tahun	setiap tahun	setiap tahun
Audiogram	setiap tahun	setiap tahun	setiap tahun
Tinggi duduk	setiap 6 bulan	setiap 6 bulan	setiap 6 bulan
Berat badan menurut tinggi badan	setiap 3-4 minggu	setiap 3-4 minggu	setiap 3-4 minggu
Gejala klinis (mual, diare, gangguan penglihatan warna)	setiap 3-4 minggu	setiap 3-4 minggu	setiap 3-4 minggu

### **Non-responder kelasi besi**

Sebelum menentukan seorang pasien sebagai non-responder kelasi besi, klinisi perlu mengobservasi pasien dalam durasi yang cukup dan meninjau beberapa aspek terlebih dahulu. Apakah asupan besi memang melebihi pengeluaran besi tubuh, dan apakah penilaian kadar besi tubuh telah dilakukan dengan akurat. Seorang pasien menunjukkan respon baik (*complete response*) jika feritin serum turun hingga <2000 ng/mL dengan minimal penurunan sebanyak 500 ng/mL.<sup>45</sup> Jika target kadar besi yang diharapkan tidak tercapai dalam beberapa parameter laboratorium; ferritin serum, saturasi transferin, konsentrasi besi dalam hati dan jantung pada MRI T2\*, maka pasien disebut non-responder kelasi besi.<sup>37</sup>

### Faktor-faktor yang memengaruhi respon terapi kelasi besi<sup>46</sup>

- a. Keberhasilan terapi kelasi besi dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu jenis kelator, dosis yang diberikan, metabolisme dan farmakokinetik kelator dalam tubuh tiap pasien yang bersifat individual (faktor genetik), dan yang paling penting yaitu kepatuhan pasien.
- b. Jika pasien tidak menunjukkan respon baik terhadap kelasi besi maka beberapa kemungkinan perlu dipertimbangkan, yaitu

feritin serum kurang akurat memperkirakan kadar aktual besi dalam tubuh, asupan besi dalam diet yang lebih banyak dan tidak dapat diperhitungkan secara tepat, dosis kelasi besi tidak adekuat dibandingkan kebutuhan transfusi yang tinggi, frekuensi pemakaian kelasi besi tidak adekuat atau pasien memiliki kepatuhan yang buruk, dan metabolisme kelator besi suboptimal (faktor genetik).

#### Tata laksana non-responder

Penyebab respon kelasi besi tidak adekuat harus dievaluasi pada setiap pasien yang diidentifikasi sebagai non-responder.

- a. Apakah dosis kelasi besi telah sesuai untuk pasien, bagaimana kepatuhan pemakaian kelasi besi dan apakah pasien cukup nyaman dengan jenis kelator.
- b. Adakah faktor-faktor/kondisi lain yang memengaruhi absorpsi kelasi besi seperti defisiensi vitamin C atau faktor genetik lainnya.
- c. Pertimbangkan kenaikan dosis untuk memperbaiki respon terapi.
- d. Pertimbangkan jadwal pemberian kelasi besi; frekuensi pemberian kelasi besi 2x sehari mungkin dapat lebih baik daripada dosis 1x sehari pada pasien dengan toleransi yang buruk atau yang tidak memiliki respon yang baik.
- e. Pertimbangkan terapi kelasi besi kombinasi.

#### **REKOMENDASI**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kelasi besi diberikan bila kadar ferritin serum <math>\geq 1000 \text{ ng/mL}</math> atau saturasi transferin <math>\geq 70\%</math> atau bila data laboratorium tidak tersedia, maka digunakan estimasi pasien telah mendapatkan 3-5 liter atau 10-20 kali transfusi PRC. (GRADE B)</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Desferoksamin merupakan lini pertama kelasi besi pada anak. (GRADE B)</li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pemeriksaan ANC sebaiknya dilakukan setiap 5-10 hari pada saat penggunaan kelasi besi DFP, apabila terjadi neutropenia terapi dihentikan. Apabila pemeriksaan ANC tidak mungkin secara berkala, pemberian DFP dihentikan apabila pasien mengalami</li></ul>                                    |

infeksi.
<ul style="list-style-type: none"><li>Deferipron dan deferasiroks dapat menjadi pilihan bila pasien menolak atau tidak patuh dalam menggunakan desferoksamin. (GRADE B)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Terapi kombinasi desferoksamin dan deferipron diberikan bila kadar feritin serum bertahan <math>\geq 2500</math> ng/mL selama 3 bulan, atau terjadi kardiomiopati akibat kelebihan besi, atau MRI T2* jantung <math>&lt;20</math> ms sesuai dengan hemosiderosis jantung. (GRADE B)</li></ul>

### 3. Nutrisi dan Suplementasi

Pasien thalassemia umumnya mengalami defisiensi nutrisi akibat proses hemolitik, peningkatan kebutuhan nutrisi, dan morbiditas yang menyertainya seperti kelebihan besi, diabetes, dan penggunaan kelasi besi.

Idealnya pasien thalassemia menjalani analisis diet untuk mengevaluasi asupan kalsium, vitamin D, folat, trace mineral (kuprum/ tembaga, zink, dan selenium), dan antioksidan (vitamin C dan E). Pemeriksaan laboratorium berkala mencakup glukosa darah puasa, albumin, 25-hidroksi vitamin D, kadar zink plasma, tembaga, selenium, alfa- dan gamma-tokoferol, askorbat, dan folat. Tidak semua pemeriksaan ini didapatkan di fasilitas kesehatan.

Analisis Cochrane menyebutkan belum ada penelitian uji acak terkontrol yang melaporkan keuntungan pemberian suplementasi zink pada thalassemia yang berkaitan dengan kadar zink darah. Namun pemberian suplementasi zink memberikan manfaat yang bermakna pada kecepatan tinggi tubuh dan densitas tulang.

Suplementasi vitamin D yang direkomendasikan adalah 50.000 IU sekali seminggu pada pasien dengan kadar 25-hidroksi vitamin D di bawah 20 ng/dL, diberikan hingga mencapai kadar normal. Suplemen kalsium diberikan pada pasien dengan asupan kalsium yang rendah.

Rekomendasi diet berbeda pada tiap pasien bergantung pada riwayat nutrisi, komplikasi penyakit, dan status tumbuh kembang. Hindari suplementasi yang mengandung zat besi. Diet khusus diberikan pada

pasien dengan diabetes, intoleransi laktosa, wanita hamil, dan pasien dalam kelasi besi. Konsumsi rokok dan alkohol harus dihindari. Rokok dapat menyebabkan remodeling tulang terganggu, dan dapat mengakibatkan osteoporosis. Konsumsi alkohol menyebabkan proses oksidasi besi terganggu dan memperberat gangguan fungsi hati.

Nutrien yang perlu diperhatikan pada pasien thalassemia adalah zat besi. Makanan yang banyak mengandung zat besi atau dapat membantu penyerapan zat besi harus dihindari, misalnya daging merah, jeroan, dan alkohol. Makanan yang rendah zat besi, dapat mengganggu penyerapan zat besi, atau banyak mengandung kalsium dapat dikonsumsi lebih sering yaituereal dan gandum.<sup>49,50</sup> Pendapat lain menyebutkan pasien dalam terapi kelasi besi tidak perlu membatasi diet dari makanan tertentu, karena dikhawatirkan dapat semakin mengurangi kualitas hidup pasien.

Stres oksidatif dan defisiensi anti-oksidan umum terjadi pada thalassemia walaupun tanpa kondisi kelebihan besi. Rendahnya kadar enzim superoksid dismutase (SOD) yang berperan untuk mengatasi stres oksidatif dan tingginya radikal oksigen bebas dapat mengurangi kadar vitamin E pada pasien thalassemia. Vitamin E berperan untuk mengurangi aktifitas platelet dan mengurangi stres oksidatif. Vitamin E dapat pula melindungi membran eritrosit sehingga tidak mudah lisis dan secara bermakna meningkatkan kadar Hb. Suplementasi vitamin E 10 mg/kg atau 2x200 IU/hari selama 4 minggu dipercaya dapat meningkatkan kadar Hb dan askorbat plasma, dan dapat menjaga enzim antioksidan pada eritrosit sehingga kadarnya mendekati nilai normal.

Vitamin C berperan untuk memindahkan besi dari penyimpanan di intraselular dan secara efektif meningkatkan kerja DFO. Vitamin C dengan dosis tidak lebih dari 2-3 mg/kg/hari diberikan bersama desferoksamin untuk meningkatkan ekskresi besi.

Pemberian asam folat direkomendasikan pula, karena defisiensi zat ini umum terjadi. Pemberiannya terutama pada pasien yang merencanakan kehamilan. Asam folat diberikan dengan dosis 1-5 mg/kg/hari atau 2x1 mg/hari. Folat dapat diberikan pada pasien

thalassemia sejak awal walau pasien belum mendapat transfusi rutin.

Penelitian lain menyebutkan asam folat hanya diberikan pada pasien bila kadar Hb pratransfusinya <9 g/dL, karena belum terjadi eritropoiesis hiperaktif sehingga tidak memerlukan asam folat untuk pembentukan eritrosit.

### **REKOMENDASI**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Semua pasien thalassemia harus mendapatkan nutrisi adekuat. <b>(GRADE B)</b></li></ul>                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Perlu dilakukan penilaian dan konsultasi gizi berkala sesuai dengan asuhan nutrisi pediatrik. (GRADE B)</li></ul>      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin E 2x200 IU/hari dan Asam folat 2x1 mg/hari diberikan pada semua pasien thalassemia. <b>(GRADE B)</b></li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Asam folat tidak diberikan pada pasien dengan kadar pretransfusi Hb ≥9 g/dL. (GRADE B)</b></li></ul>                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin C 2-3 mg/kg/hari diberikan secara bersamaan pada saat pemberian desferoksamin <b>(GRADE B)</b></li></ul>       |

## **4. Splenektomi**

### **Indikasi splenektomi**

Transfusi yang optimal sesuai panduan saat ini biasanya dapat menghindarkan pasien dari tindakan splenektomi, namun splenektomi dapat dipertimbangkan pada beberapa indikasi di bawah ini:

- a. Kebutuhan transfusi meningkat hingga lebih dari 200-250 mL PRC /kg/tahun atau 1,5 kali lipat dibanding kebutuhan biasanya (kebutuhan transfusi pasien thalassemia umumnya 180 mL/kg/tahun).
- b. Kondisi hipersplenisme ditandai oleh splenomegali dan leukopenia atau trombositopenia persisten, yang bukan disebabkan oleh penyakit atau kondisi lain.
- c. Splenektomi dapat mengurangi kebutuhan transfusi darah secara signifikan hingga berkisar 30-50% dalam jangka waktu yang cukup lama. Splenomegali masif yang menyebabkan

perasaan tidak nyaman dan berisiko untuk terjadinya infark dan ruptur bila terjadi trauma.

Klinisi perlu mencermati kemungkinan splenomegali yang disebabkan pemberian transfusi darah yang tidak adekuat. Pada kondisi tersebut ukuran limpa dapat mengecil dengan transfusi darah adekuat dan kelasi besi yang intensif selama beberapa bulan kemudian dilakukan evaluasi ulang apakah tindakan splenektomi dapat dihindari. Mengingat risiko komplikasi splenektomi yang berat, maka splenektomi sedapat mungkin dihindari dan hanya dilakukan dengan indikasi yang kuat. Pasien yang terindikasi splenektomi sedapat mungkin menunda splenektomi hingga pasien berusia 5 tahun untuk mengurangi risiko terjadinya sepsis berat pasca tindakan.

### **Persiapan splenektomi dan vaksinasi**

- a. Pastikan catatan medis pasien lengkap dengan memperhatikan jumlah darah yang telah ditransfusikan dan riwayat pemakaian kelasi besi.
- b. Nilai apakah pasien memiliki masalah kardiak, endokrin, dan gangguan metabolismik. Permasalahan yang ada dikoreksi terlebih dahulu.
- c. Nilai Hb optimal sebelum operasi adalah 10-12 g/dL.
- d. Pasien mendapatkan penjelasan kemungkinan infeksi setelah operasi, sehingga penting untuk melengkapi catatan imunisasi pasien; pneumokokus, Hib, meningitis.
- e. Pasien yang akan menjalani operasi, dipertimbangkan juga untuk menjalani biopsi hati, dan kolesistektomi. Bila perlu pasien menjalani USG praoperasi untuk membantu menentukan batu empedu. Prosedur dilakukan bersamaan.
- f. Pascaoperasi pasien diharuskan untuk mengonsumsi antibiotik profilaksis dan memiliki kartu splenektomi.

### **Komplikasi pasca-splenektomi dan tata laksana komplikasi**

Komplikasi tersering pasca-splenektomi adalah infeksi berat dan trombositosis. Pasien pasca-splenektomi memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi berat dibandingkan dengan populasi normal.

Angka kematian akibat infeksi cukup tinggi yaitu 38-69%. *Streptococcus pneumoniae* ditemukan sebagai mikroorganisme penyebab infeksi pada 38-69% pasien asplenia, sedangkan *haemophilus*, *neisseria*, dan kuman gram negatif berkapsul lainnya juga kerap dilaporkan. Infeksi protozoa, termasuk malaria, juga dapat menimbulkan manifestasi klinis yang lebih berat pada pasien asplenia.

**a. Infeksi berat post-splenektomi (*overwhelming post-splenectomy infection / OPSI*)**

Karakteristik dari OPSI adalah demam mendadak tinggi dan menggil, muntah, dan sakit kepala. Perburukan dapat terjadi dengan cepat hingga terjadi syok sepsis dan koagulasi intravaskular diseminata (KID). *Overwhelming post-splenectomy infection (OPSI)* lebih banyak ditemukan pada anak berusia <4 tahun dan dalam durasi dua tahun pertama pasca-splenektomi. Risiko infeksi akan menurun seiring perjalanan waktu.

Pasien dengan OPSI harus segera mendapatkan antibiotik intravena spektrum luas yaitu sefalosforin generasi ketiga dan aminoglikosida. Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah OPSI adalah vaksinasi sebelum splenektomi (imunoprofilaksis) dan antibiotik profilaksis setelah splenektomi (kemoprofilaksis):

- 1) Profilaksis dengan penisilin oral selama 2 tahun pasca-splenektomi. Pasien dan orangtua harus terus diedukasi secara kontinu untuk meningkatkan kepatuhan. Penggunaan penisilin terbukti mengurangi risiko sepsis walaupun tidak mendapatkan imunisasi sebelumnya. Benzatin penisilin intramuskular setiap 3-4 minggu dapat diberikan sebagai alternatif.
- 2) Untuk pasien dengan alergi penisilin dapat diberikan alternatif eritromisin, kotrimoksazol dan moxifloksasin.

Pasien dan orangtua perlu diedukasi untuk mengenali gejala infeksi yaitu episode demam, khususnya dalam waktu 2 tahun setelah splenektomi. Dokter juga harus memiliki perhatian lebih

terhadap infeksi pada pasien asplenia. Jika dicurigai terdapat bakteremia maka antibiotik intravena yang ditujukan untuk pneumokokus dan haemofilus segera diberikan.

**b. Trombosis pascasplenektomi**

Fenomena tromboembolik lebih sering dijumpai pada thalassemia mayor (0,9-4%) dan intermedia (4-10%). Pasien thalassemia intermedia yang sudah displenektomi memiliki risiko lebih tinggi hingga 30%. Penggunaan antikoagulan dalam jangka pendek terindikasi selama periode immobilisasi pascaoperasi untuk mencegah trombosis. Pada pasien dengan trombositosis pasca-splenektomi dapat dipertimbangkan pemberian aspirin dosis rendah atau dipiridamol jika hitung trombosit lebih dari 800.000/uL.

**REKOMENDASI**

Splenektomi dipertimbangkan pada pasien usia >5 tahun yang setelah menjalani upaya transfusi yang adekuat, tetapi memiliki gejala sebagai berikut :

- Terjadi peningkatan kebutuhan transfusi PRC: 200-250 mL/kg/tahun.
- Terdapat tanda hipersplenisme.
- Splenomegali masif. (**GRADE C**)

Imunoprofilaksis dan kemoprofilaksis diberikan untuk mencegah infeksi berat pasca-splenektomi. Pasien juga diberi edukasi mengenai risiko infeksi agar dapat mengenali gejala dan mencari pertolongan medis secara dini. (**GRADE A**)

Apabila pembesaran limpa disebabkan oleh transfusi yang tidak adekuat, maka perlu dilakukan transfusi yang adekuat terlebih dahulu (Hb pretransfusi 10 g/dL dengan Hb pascatransfusi 13 g/dL) dan disertai dengan klasifikasi besi yang adekuat selama 6-12 bulan, kemudian baru diputuskan apakah akan tetap menjalani splenektomi atau tidak. (**GRADE C**)

Pemberian aspirin dosis rendah dipertimbangkan pasca-splenektomi dengan hitung trombosit di atas 800.000/uL. (**GRADE C**)

## **5. Transplantasi sumsum tulang**

Hingga saat ini tata laksana kuratif pada thalassemia mayor hanya transplantasi sumsum tulang (*hematopoietic stem cell transplantation / HSCT*). Tiga faktor risiko mayor yang memengaruhi luaran dari transplantasi adalah pasien dengan terapi kelasi besi yang tidak adekuat, hepatomegali, dan fibrosis portal. Pasien dengan transplantasi *HLA-matched related allogenic* tanpa faktor risiko memiliki tingkat harapan hidup/*overall survival* (OS) 93% dan harapan hidup tanpa penyakit/*disease-free survival* (DFS) 91%. Pasien dengan 1 atau 2 faktor risiko memiliki OS 87% dan DFS 83%, sedangkan pasien dengan 3 faktor risiko memiliki OS 79% dan DFS 58%. Risiko kematian pada transplantasi sekitar 10%. Hasil terbaik diperoleh pada anak yang berusia di bawah 3 tahun, sehingga transplantasi dipertimbangkan pada usia muda sebelum pasien mengalami komplikasi akibat kelebihan besi. Berbagai kemungkinan komplikasi transplantasi hendaknya dipertimbangkan secara matang karena akan memperberat komplikasi yang sudah ada akibat penyakit dasarnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Hongeng dkk melaporkan keberhasilan penggunaan transplantasi stem sel dari donor yang tidak memiliki kekerabatan dengan metode *haplo identical match*. Tindakan ini dapat dipertimbangkan apabila tidak tersedia donor yang sama/*related-donor*. Transplantasi sebaiknya dilakukan sedini mungkin apabila telah didapatkan donor yang sesuai dan tersedia layanan pusat transplantasi. Saat ini luaran transplantasi cukup baik bila dibandingkan dengan tahun 1980-an dan 1990-an. Angka harapan hidup dapat mencapai 90% dan angka harapan hidup tanpa penyakit sekitar 80%.

## **6. Vaksinasi**

Pasien thalassemia hendaknya mendapatkan vaksinasi secara optimal karena pasien thalassemia merupakan kelompok risiko tinggi akibat transfusi darah dan tindakan splenektomi. Status imunisasi perlu dievaluasi secara teratur dan segera dilengkapi.

Vaksin pneumokokus diberikan sejak usia 2 bulan, kemudian di-*booster* pada usia 24 bulan. *Booster* kembali dilakukan tiap 5 hingga 10 tahun. Bila perlu dilakukan pemeriksaan kadar antibodi pneumokokus. Vaksinasi hepatitis B wajib dilakukan karena pasien mendapatkan transfusi rutin. Pemantauan dilakukan tiap tahun dengan memeriksakan status hepatitis. Pasien dengan HIV positif ataupun dalam pengobatan hepatitis C tidak diperkenankan mendapatkan vaksin hidup. Vaksin influenza diberikan tiap tahun.

Status vaksinasi perlu diperhatikan lebih serius pada pasien yang hendak menjalani splenektomi. Vaksin merupakan upaya imunoprofilaksis untuk mencegah komplikasi pasca-splenektomi.

- a. Vaksinasi pneumokokus dilakukan menggunakan vaksin polisakarida 23-*valent* (PPV-23) minimal 2 minggu sebelum splenektomi. Revaksinasi diulang setelah 5 tahun post splenektomi.
- b. Vaksinasi *Haemophilus influenzae* B (Hib) diberikan 2 minggu sebelum operasi jika tidak terdapat riwayat vaksinasi sebelumnya.
- c. Vaksinasi meningokokus direkomendasikan di area endemis.

## **REKOMENDASI**

Vaksin hepatitis B, pneumokokus, meningokokus, dan Hib perlu dilengkapi pada pasien thalassemia, terutama yang akan menjalani splenektomi. (**GRADE C**)

## **7. Tumbuh kembang anak dengan thalassemia**

### **Masalah tumbuh kembang pada thalassemia mayor**

Data mengenai kondisi anak penyandang thalassemia mayor di Indonesia belum banyak dipublikasikan, namun berbagai penelitian jelas menunjukkan gangguan tumbuh kembang dan perilaku yang nantinya berkaitan dengan tingginya angka kejadian depresi, kecemasan, dan gangguan psikososial lainnya. Tumbuh kembang anak yang optimal bergantung pada banyak faktor, baik faktor internal maupun eksternal. Kondisi kesehatan kronik termasuk salah satu faktor yang dapat mengganggu tumbuh kembang anak. Anak

dengan thalassemia mayor berisiko mengalami keterlambatan dalam perkembangan kognitif, gangguan komunikasi, motor, adaptif, ataupun sosialisasi dibandingkan anak normal. Selain itu, dapat pula dijumpai masalah atau gangguan pertumbuhan seperti perawakan pendek, pubertas terlambat, serta masalah perilaku dan emosi. Penyimpangan tumbuh kembang dapat terjadi dari ringan sampai berat, bersifat sementara sampai permanen, sebagai akibat dari kondisi medis thalassemia yang tidak dapat disembuhkan, transfusi berulang yang melelahkan dan menimbulkan trauma, komplikasi penyakit, serta keterbatasan terhadap kegiatan sehari-hari di sekolah, tempat bermain, atau tempat bekerja.

Data di India menyebutkan masalah psikosial pada remaja dan dewasa muda terbagi pada 3 kelompok umur yaitu gangguan perilaku sebanyak 40% (10-15 tahun), gangguan afek 44% (15-20 tahun) dan gejala psikotik 50% (20-25 tahun).<sup>65</sup> Dampak jangka panjang kondisi medis kronik seperti thalassemia tidak hanya terlihat pada anak tetapi juga orangtuanya. Orangtua dapat mengalami tekanan psikososial, benturan dengan kepentingan pekerjaan di kantor, dampak ekonomi dari pengobatan, serta beban menghadapi stigma masyarakat sekitarnya. Di Indonesia, penelitian tahun 2009 pada anak remaja usia 13-18 tahun dengan thalassemia mayor mendapatkan 50,5% remaja memiliki kualitas hidup yang buruk. Hal yang berkaitan dengan kualitas hidup yang buruk adalah tingkat pendapatan orangtua dan penampilan klinis facies Cooley.<sup>66</sup> Pada penilaian kualitas hidup anak, aspek yang sering bermasalah adalah fungsi fisik dan fungsi sekolah.

### **Peran pelayanan kesehatan**

Peran pelayanan kesehatan terhadap anak dengan thalassemia, khususnya dalam aspek psikososial adalah berupaya mencegah disfungsi dan mengoptimalkan perkembangan fisis, kognitif, maupun psikosialnya. Setiap tenaga kesehatan perlu memahami bahwa anak dengan thalassemia mayor memiliki risiko gangguan tumbuh kembang sehingga pemantauan perlu dilakukan lebih cermat.

Oleh karena itu, pelayanan kesehatan perlu berorientasi pada keluarga (familiy-centered approach). Petugas pemberi layanan kesehatan perlu mengetahui kekuatan yang ada dalam masing-masing anggota keluarga, meningkatkan kepercayaan diri keluarga dalam merawat anak dengan thalassemia, dan memberi kesempatan kepada keluarga untuk membantu anak menjalani pengobatan. Keluarga juga disarankan untuk bergabung dalam kelompok dukungan (support group) thalassemia agar anak dan keluarga dapat saling bertukar pengalaman dan saling menguatkan dengan anak dan keluarga lainnya. Pendidikan kesehatan tentang kondisi thalassemia juga perlu terus disampaikan kepada pasien dan keluarga karena pengetahuan yang baik tentang thalassemia dapat meningkatkan kepatuhan mereka terhadap terapi yang dijalani.

Upaya mengoptimalkan tumbuh kembang termasuk aspek psikososial anak dengan thalassemia memerlukan perhatian dan kerja sama dari banyak pihak, termasuk orangtua, tenaga kesehatan, pendidik, pihak sekolah, maupun masyarakat di sekitarnya. Pelayanan kesehatan anak perlu mengupayakan optimalisasi kemampuan fungsional anak dan kualitas hidupnya agar anak dengan thalassemia dapat bertumbuh menjadi dewasa yang produktif.

Setiap kunjungan ke tenaga kesehatan perlu disertai pengukuran parameter pertumbuhan (berat badan, tinggi badan, lingkar kepala), tanda vital, pemeriksaan fisis komprehensif, dan pencatatan terhadap setiap perubahan kondisi fisik anak. Skrining perkembangan dan gangguan perilaku juga perlu dipantau rutin karena anak dengan kondisi medis kronik seperti thalassemia berisiko mengalami depresi, cemas, dan gangguan perilaku lainnya. Terdapat 2 tingkatan instrumen yang dapat digunakan untuk melakukan skrining penyimpangan perkembangan anak yaitu instrumen umum seperti Kuesioner Praskrining Perkembangan (KPSP), Denver-II dan instrumen khusus untuk mendalami masalah yang ditemukan pada skrining awal. Untuk deteksi masalah perilaku dapat digunakan Pediatric Symptom Checklist (PSC), sedangkan *Pediatric Quality of*

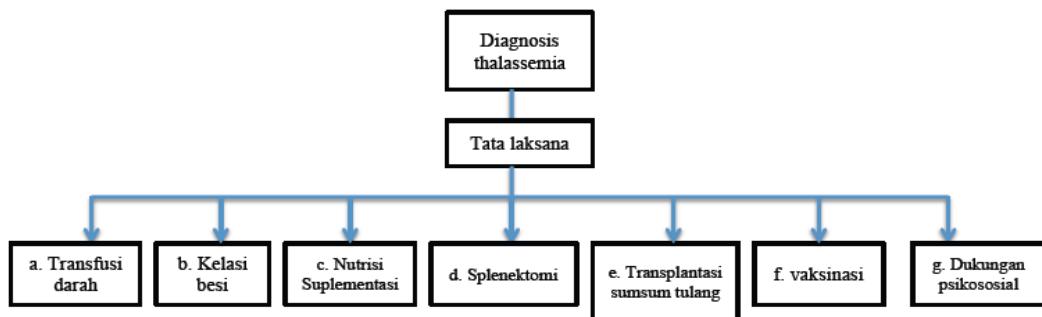
*Life InventoryTM* (PedsQLTM) dapat digunakan untuk menilai kualitas hidup anak dari waktu ke waktu.

Masalah pendidikan juga perlu mendapat perhatian pada anak dengan kondisi medis kronik. Anak diharapkan tetap dapat mengikuti pendidikan sekolah reguler sesuai dengan kemampuannya. Pihak sekolah juga diinformasikan mengenai kondisi medis pasien, keharusan untuk izin dari sekolah secara rutin untuk transfusi, kerentanan anak terhadap penyakit, dan sekolah diharapkan mendukung upaya pengobatan pasien tersebut.

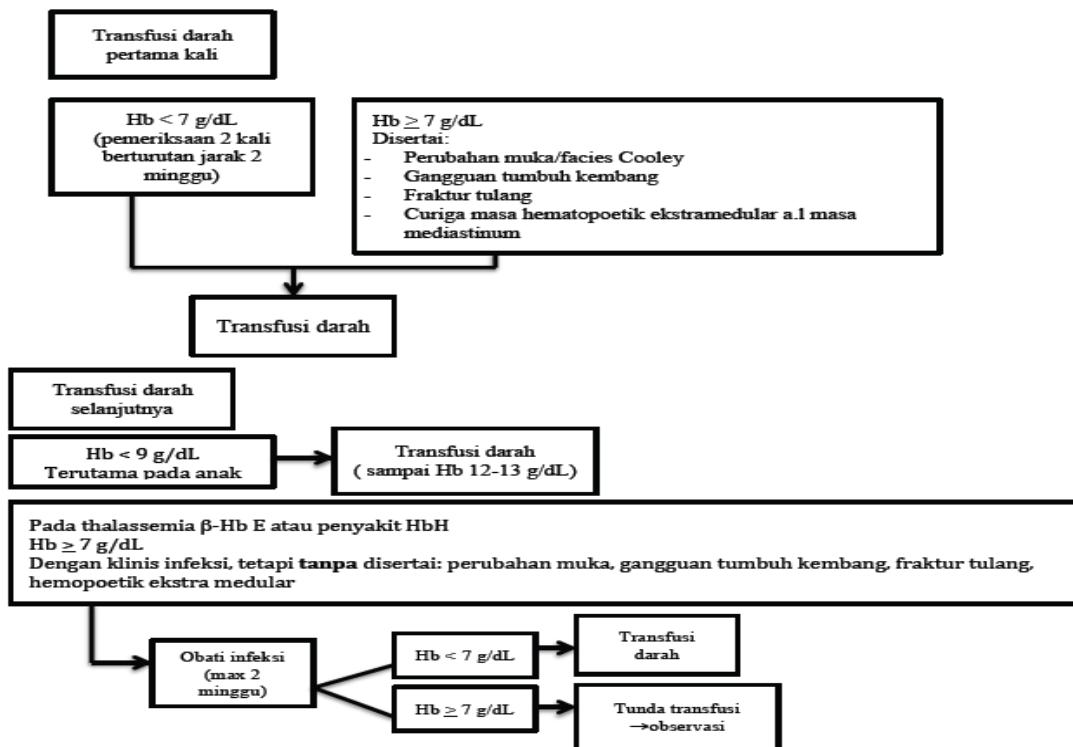
Dapat disimpulkan bahwa secara umum tata laksana tumbuh kembang - pediatri sosial pada thalassemia adalah memberikan informasi mengenai penyakit, komplikasi penyakit, dan dampak tumbuh kembang, perilaku serta penanganan secara menyeluruh. Petugas kesehatan harus memberikan konseling dan kesempatan kepada pasien dan orangtua untuk mengekspresikan segala perasaannya dan kerisauannya. Pemantauan tumbuh kembang dilakukan secara berkala sesuai usia anak, untuk anak usia kurang dari 1 tahun setiap bulan, anak balita setiap 3 bulan, anak usia sekolah dan remaja setiap 6 bulan. Hal ini dilakukan untuk deteksi dini gangguan atau masalah tumbuh kembang dan perilaku anak, dengan menggunakan perangkat skrining perkembangan dan perilaku sesuai usia anak, baik perangkat yang bersifat umum maupun perangkat khusus. Identifikasi dan intervensi masalah psikososial yang ditemukan harus dilakukan secara berkesinambungan. Lakukan juga penilaian fungsi kognitif untuk menilai kesiapan sekolah pada anak.

Pemantauan tumbuh kembang dilakukan secara berkala sesuai usia anak, untuk anak usia kurang dari 1 tahun setiap bulan, anak balita setiap 3 bulan, anak usia sekolah dan remaja setiap 6 bulan. (GRADE B)
Instrumen umum yang dapat digunakan adalah Kuesioner Praskrining Perkembangan (KPSP) dan Denver-II. (GRADE B)
Pediatric Symptom Checklist (PSC) digunakan untuk mendeteksi masalah perilaku, sedangkan Pediatric Quality of Life InventoryTM (PedsQLTM) untuk menilai kualitas hidup anak. (GRADE B)

## 8. Algoritme tata laksana

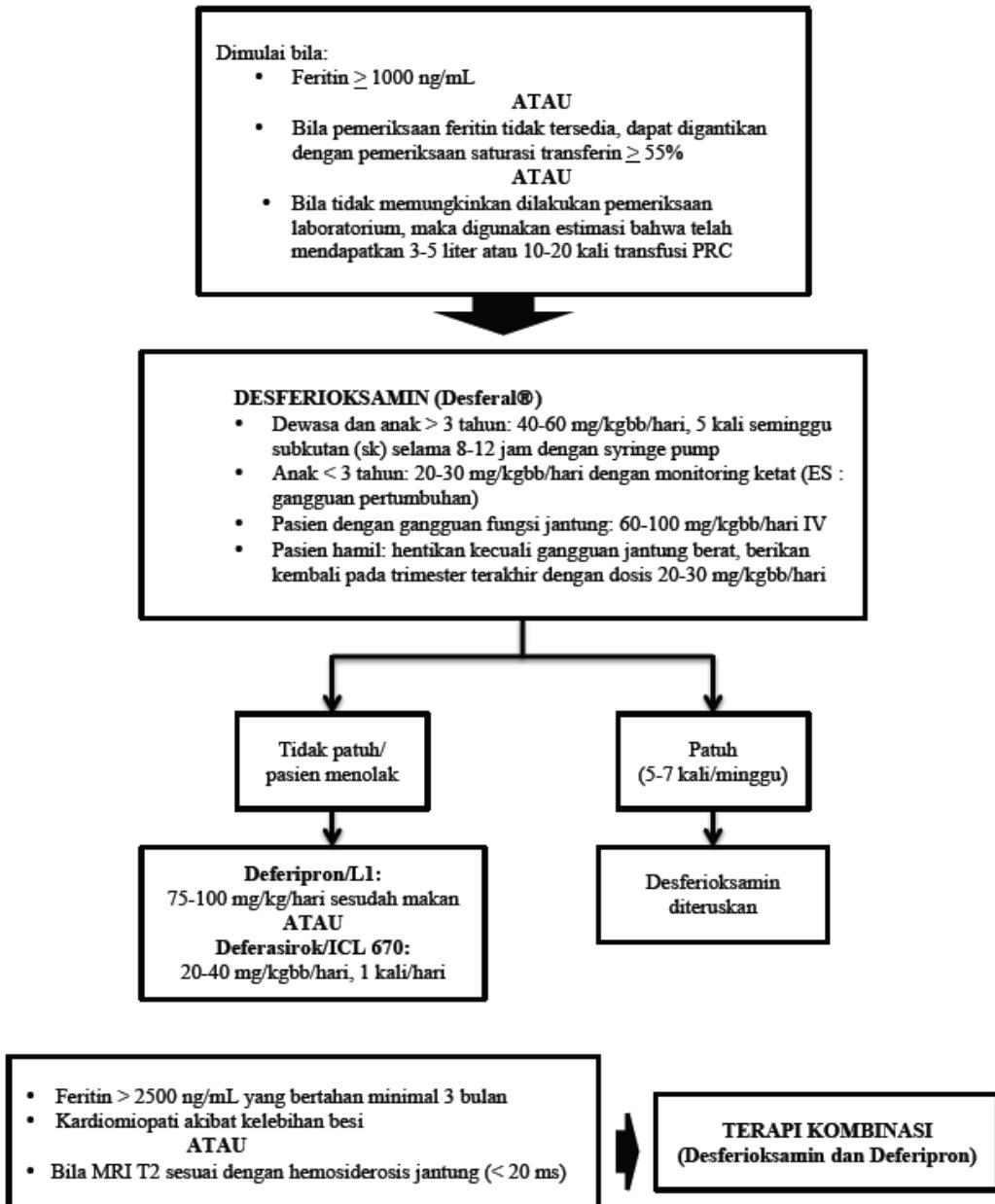


### a. Algoritme tata laksana transfusi darah



(Sumber : Perhimpunan Hematologi dan Transfusi darah Indonesia (PHTDI))

**b. Algoritme tata laksana kelasi besi**



(Sumber : Perhimpunan Hematologi dan Transfusi darah Indonesia (PHTDI))

**C. KOMPLIKASI THALASSEMIA**

**1. Pemantauan komplikasi**

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, komplikasi

endokrin, gagal tumbuh, gizi kurang, perawakan pendek, dan pembesaran organ-organ abdomen yang menekan organ sekitarnya. Komplikasi pengobatan (akibat transfusi) yaitu penumpukan besi pada organ jantung (kardiomiopati), hemosiderosis hati, paru, dan organ endokrin. Transmisi berbagai virus melalui transfusi juga dapat terjadi, khususnya hepatitis B, hepatitis C, malaria, dan HIV. Risiko saat transfusi seperti kelebihan darah atau transfusi yang terlalu cepat dapat menimbulkan gagal jantung, dan dapat terjadi reaksi hemolitik akibat ketidakcocokan darah yang diberikan. Kelebihan besi yang telah terjadi dalam jaringan tubuh sangat sulit diatasi karena hanya sedikit kelator besi yang dapat mengikat kelebihan besi dalam jaringan dan memerlukan waktu yang lama untuk dapat mengembalikan kadar besi tubuh ke tingkat yang aman.

Komplikasi akibat terapi kelasi besi bergantung dari kelator yang diberikan. Desferoksamin dapat menyebabkan komplikasi pada pendengaran, gangguan penglihatan, gangguan fungsi hati dan ginjal, serta menyebabkan gangguan pertumbuhan. Deferipron terutama menyebabkan neutropenia, gangguan fungsi hati, dan ginjal. Deferasiroks menyebabkan gangguan fungsi hati dan ginjal.

## **2. Komplikasi pada jantung**

### **Epidemiologi**

Komplikasi pada jantung akibat kelebihan besi umumnya terjadi pada awal dekade kedua dan merupakan penyebab kematian (71%) dan penyebab morbiditas utama pada thalassemia. Kematian akibat penyakit jantung terjadi pada usia 15-30 tahun. Komplikasi ini dilaporkan pernah terjadi pula pada pasien berusia 10 tahun, sehingga skrining awal komplikasi jantung sudah dapat dimulai pada usia 8 tahun untuk mengidentifikasi kelainan dini sebelum terjadi gangguan jantung simtomatis.

Data yang diperoleh dari pusat thalassemia RSCM Jakarta berdasarkan penelitian pemeriksaan MRI T2\* dari 122 subyek dengan usia rerata 15 tahun didapatkan komplikasi jantung adalah derajat berat sebanyak 5,7%, sedang 9%, ringan hingga normal sebanyak 85,3%.

## **Diagnosis komplikasi jantung**

### **Tanda dan gejala**

Gejala yang timbul dapat berupa nyeri dada dan palpitas, aritmia, dan tanda-tanda gagal jantung secara umum. Perlu disingkirkan kemungkinan etiologi penyakit jantung yang berasal akibat penyakit lain terkait thalassemia seperti hipotiroid, hipokalsemia, diabetes yang tidak terkontrol, infeksi akut, trombosis, dan hipertensi pulmoner.

### **Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan untuk membantu mendeteksi komplikasi pada jantung meliputi pemeriksaan profil besi, EKG, ekokardiografi, dan MRI T2\*. Penanganan jantung dilakukan bersama dengan divisi kardiologi anak. Komplikasi ini timbul terutama pada pasien dengan kadar feritin serum di bawah 2500 µg/L, namun pemeriksaan **feritin serum** sesungguhnya tidak sensitif untuk menilai kelebihan besi dan kardiomiopati.<sup>42</sup> Gagal jantung, aritmia, dan kematian mendadak masih dapat timbul pada pasien asimptomatik dengan kadar feritin dibawah 2500 µg/L. Komplikasi pada jantung masih reversibel dengan pemberian kelasi besi yang intensif.

**Pemeriksaan ekokardiografi** merupakan pemeriksaan yang relatif mudah, murah, dan dapat dilakukan untuk memonitor fungsi jantung secara rutin. Pemeriksaan ini dapat menilai fungsi sistolik jantung dengan mengukur fraksi ejeksi dengan mengukur tinggi gelombang E, A dan rasio E/A serta mengukur volume ventrikel.

**Pemeriksaan EKG** dapat mendeteksi aritmia. Pemeriksaan paling baik untuk deteksi awal dan menilai kelebihan besi pada jantung adalah dengan **pemeriksaan MRI T2\***. Hasil MRI T2\* harus dipertahankan >20 ms. Di negara maju pemeriksaan ini dilakukan pada semua pasien thalassemia sejak usia 8 tahun. Pemeriksaan ulang bergantung dari nilai T2\*, bila >20 ms maka MRI T2\* diulang tiap 2 tahun, 10-20ms tiap tahun, <10 ms tiap 6 bulan, atau tiap 3 bulan bila <10 ms dengan tanda gagal jantung jelas.

Tata laksana komplikasi jantung adalah dengan pemberian kelasi besi secara intensif dengan menaikan dosis, pemakaian obat anti-gagal jantung, dan antiaritmia. Transfusi dilakukan dengan kecepatan yang lebih lambat, target Hb pratransfusi sekitar 10 g/dL, dan selama transfusi perlu memperhatikan tanda-tanda *overload* cairan.

#### **Kelasi besi paling efektif untuk timbunan besi di jantung**

Sampai saat ini penelitian yang dilakukan belum sepakat menyimpulkan kelasi mana yang terbaik untuk timbunan besi di jantung. Metaanalisis oleh **Mamtani dan Kulkarni** pada tahun 2007 mengikutsertakan 7 studi terdahulu (2002-2007) yang membandingkan DFO dan DFP atau kombinasinya untuk memperbaiki parameter besi jantung, dengan pengukuran MRI T2\*. *Effect size* DFP dan DFO tidak berbeda bermakna sedangkan jumlah subyek untuk terapi kombinasi masih terlalu sedikit untuk diambil kesimpulan. (**Level of evidence Ia**).

**Pepe dkk** di Italia pada tahun 2011 melaporkan studi retrospektif pada 115 pasien thalassemia mayor usia 9-56 tahun yang mendapatkan kelasi besi tunggal (monoterapi) selama lebih dari 1 tahun. Terdapat 3 kelompok pasien yaitu 24 pasien yang mendapat DFX ( $26\pm6,3$  mg/kg/hari), 42 pasien dengan DFP ( $72\pm10$  mg/kg/hari), dan 89 pasien dengan DFO ( $30\pm9$  mg/kg subkutan 3-7 hari/minggu). Ketiga kelompok memiliki proporsi jenis kelamin, usia memulai kelasi, dan kepatuhan terapi yang setara. Parameter keberhasilan terapi adalah kadar besi jantung dan hati dengan MRI T2\* dan fraksi ejeksi yang menggambarkan fungsi ventrikel. DFP menunjukkan nilai T2\* jantung, fraksi ejeksi ventrikel kiri dan kanan yang lebih tinggi (berturut-turut  $34\pm11$  ms,  $64\pm6\%$ ,  $63\pm7\%$ ) dibandingkan DFO ( $27\pm11$  ms,  $61\pm7\%$ ,  $59\pm8\%$ ) dan DFX ( $21\pm12$  ms,  $59\pm7\%$ ,  $60\pm5\%$ ) dengan  $p <0,05$ . Parameter MRI T2\* hati lebih baik pada DFO ( $10\pm9$  ms) dibandingkan DFP ( $6\pm6$  ms) dan DFX ( $5\pm5$  ms). Penelitian ini menyimpulkan bahwa dengan durasi terapi lebih dari 12 bulan dan kepatuhan yang setara, DFP mampu mengurangi kelebihan besi di jantung lebih baik daripada 2 kelator lainnya,

sedangkan DFO lebih baik untuk membuang besi di hati. (**Level of evidence IIb**)

Sebuah metaanalisis Cochrane pada tahun 2011 melaporkan bahwa terdapat ketidakseragaman hasil penelitian tentang penurunan feritin serum pada penggunaan DFO dan DFP. Satu penelitian menunjukkan DFO lebih baik menurunkan feritin serum (beda rerata 2108 ng/mL) dibandingkan DFP, sedangkan 3 penelitian lain tidak menunjukkan perbedaan bermakna. MRI T2\* jantung dilaporkan mengalami peningkatan lebih tinggi pada kelompok DFP (kenaikan absolut 3,5 ms; 26,9%) dibandingkan DFO (kenaikan absolut 1,7 ms; 12,8%). (**Level of evidence IIa**)

Penelitian lain menunjukkan deferipron sebagai monoterapi dengan dosis 100 mg/kg/hari atau kombinasi dengan desferoksamin intravena lebih efektif dibandingkan dengan desferoksamin dengan dosis standar dalam mengurangi kelebihan besi dijantung, dan dapat pula meningkatkan fungsi ventrikel kiri yang dinilai dengan pemeriksaan MRI T2\*. (**Level of evidence IIa**)

Penanganan siderosis jantung asimptomatik dapat menggunakan monoterapi kelasi besi; desferoksamin 40-60 mg/kg/hari dengan menaikkan frekuensi dari 5 menjadi 7 hari selama 8 hingga 24 jam atau dosis deferipron dinaikkan 90-100 mg/kg/hari. Alternatif lain adalah terapi kombinasi dengan menggunakan desferoksamin subkutan 40-50 mg/kg/hari sekurangnya 5 kali seminggu ditambah dengan deferipron oral 75 mg/kg/hari.

Siderosis jantung simtomatik memerlukan desferoksamin intravena kontinu dengan dosis 50-60 mg/kg/hari. Terapi kombinasi menggunakan deferipron 75 mg/kg/hari ditambah dengan desferoksamin 40-50 mg/kg/hari sekurangnya 5 kali perminggu dapat pula menjadi pilihan, sedangkan belum ada data yang mendukung penggunaan deferipron monoterapi pada gagal jantung.

Penggunaan obat gagal jantung seperti diuretik, ACE *inhibitor*, penghambat beta, dan antiaritmia disesuaikan dengan kondisi

jantung dan disupervisi oleh kardiolog anak. Kolaborasi antara hematolog dan kardiolog anak diperlukan untuk menatalaksana komplikasi jantung yang terkait thalassemia.

Untuk menghindari penyakit jantung simtomatik dan mencegah kematian di usia muda maka perlu dilakukan optimalisasi kelas besi, aktivitas fisis, nutrisi yang baik, serta menghindari konsumsi alkohol dan rokok. Deteksi dini hemosiderosis pada jantung merupakan kunci untuk menghindari ireversibilitas gangguan jantung.

### **REKOMENDASI**

Skrining komplikasi jantung pada thalassemia dimulai pada usia 10 tahun atau lebih dini jika terdapat gejala klinis. (**GRADE B**)

Skrining komplikasi jantung yang terbaik adalah MRI T2\*. (**GRADE A**)

Pemeriksaan MRI T2\* ulangan tiap 2 tahun jika MRI T2\* saat ini > 20 ms, tiap tahun jika 10-20 ms, tiap 6 bulan jika <10 ms, tiap 3 bulan jika <10 ms dengan tanda gagal jantung jelas. (**GRADE B**)

Siderosis jantung simtomatik memerlukan desferoksamin intravena kontinu dengan dosis 50-60 mg/kg/hari. Terapi kombinasi menggunakan deferipron 75 mg/kg/hari ditambah dengan desferoksamin 40-50 mg/kg/hari sekurangnya 5 kali perminggu dapat pula menjadi pilihan. (**GRADE B**)

### **3. Komplikasi Endokrin**

Komplikasi endokrin meliputi gagal tumbuh, perawakan pendek, pubertas terlambat, hipogonadisme, hipotiroid, diabetes melitus, osteoporosis, osteopenia, hipoparatiroid, hipoadrenal, impotensi, dan infertilitas. Klinisi hendaknya memahami bagaimana thalassemia menyebabkan komplikasi endokrin sehingga dapat mengupayakan tumbuh kembang optimal, termasuk perkembangan pubertas dan fertilitas, mencegah komplikasi diabetes, tiroid, dan paratiroid terkait thalassemia, serta menangani gangguan endokrin secara efektif dan benar.

## **Epidemiologi**

Komplikasi endokrin sesungguhnya dapat dicegah, namun kegagalan organ endokrin yang sudah terlanjur terjadi bersifat ireversibel. Penyebabnya terutama adalah toksisitas besi, namun juga dapat diakibatkan efek samping kelasi besi. Komplikasi yang dilaporkan terutama adalah amenore sekunder (50%), hipogonadisme hipogonadotropin (43%), perawakan pendek (34%), diabetes melitus (18,8%), hipotiroid (9%), dan hipoparatiroid (5%). Komplikasi endokrin masih dapat terjadi pada pasien yang sudah menggunakan kelasi besi secara adekuat.

Penyebab perawakan pendek pada pasien thalassemia bersifat multifaktorial, antara lain disebabkan oleh anemia kronis, gangguan hati yang menahun, hipersplenisme dan pemakaian obat kelasi besi deferioksamin pada usia di bawah 3 tahun dengan dosis tinggi. Sebanyak 20-30% pasien ditemukan adanya defisiensi atau insufisiensi hormon pertumbuhan (*Growth hormone deficiency/insufficiency*), sebagian lagi menunjukkan kadar IGF1, dan IGFBP3 yang rendah, tetapi kadar GH dan GHBP normal. Hal ini menunjukkan adanya defek pada reseptor GH atau abnormalitas setelah reseptor tersebut. Desferioksamin (DFO) dosis tinggi yang dipakai pada pasien anak di bawah usia 3 tahun dapat menyebabkan displasi skeletal dan retardasi pertumbuhan. Kelainan ini biasanya muncul setelah 2-4 tahun pemakaian DFO dosis tinggi.

Penelitian yang dilakukan di Pusat Thalassemia Jakarta dari 67 subyek terdapat perawakan pendek sebanyak 65%, 20% mengalami pubertas terlambat, 41% hipotiroid, 29% usia tulang terlambat, dan 27% hipokalsemia. Sekitar 90% diantaranya mengalami hipogonadotropin dan hipogonadisme.<sup>85</sup>

## **Diagnosis**

Sebagai tata laksana awal perlu ditentukan penyebab gangguan endokrin apakah karena toksisitas besi ataupun efek samping kelasi besi. Perawakan pendek umumnya sudah dapat ditentukan sejak usia sekitar 10 tahun, karena pada usia tersebut kelenjar pituitari amat sensitif terhadap toksisitas besi. Belum dapat dipastikan

apakah terapi yang dimulai lebih dini dapat memberikan luaran yang lebih baik.<sup>84</sup> Namun penggunaan desferoksamin sebelum usia 10 tahun terbukti secara signifikan memberikan luaran yang lebih baik untuk perkembangan seksual.<sup>86</sup> Pengukuran berat badan, tinggi badan, tinggi duduk dilakukan setiap kali kunjungan. Kecepatan pertumbuhan yang menurun sekitar usia 8 hingga 12 tahun dipertimbangkan kemungkinan akibat toksisitas besi atau akibat defisiensi hormon pertumbuhan. Idealnya status pertumbuhan diplot pada kurva untuk memudahkan identifikasi masalah.

Pubertas dikatakan terlambat jika tidak terdapatnya tanda-tanda seks sekunder (pembesaran payudara) pada anak perempuan setelah usia 13 tahun, atau tidak bertambahnya volume testis menjadi  $\geq 4\text{ ml}$  pada anak laki setelah usia 14 tahun. Pemeriksaan status pubertas secara klinis dilakukan dengan menggunakan skala maturitas Tanner, dan sebaiknya dilakukan secara berkala 1 kali setahun mulai usia  $\geq 10$  tahun. Jika terdapat adanya tanda pubertas terlambat sebaiknya langsung di rujuk ke divisi endokrin untuk dievaluasi dan diberikan tata laksana lebih lanjut.<sup>87</sup> Diabetes melitus didiagnosis apabila pemeriksaan gula darah puasa  $>126\text{ mg/dL}$  dan pemeriksaan toleransi glukosa 2 jam post-prandial  $>200\text{ mg/dL}$ . Pemeriksaan toleransi glukosa oral 2 jam post-prandial  $>140$  dan  $<200\text{ mg/dL}$  mengindikasikan intoleransi glukosa.

Insufisiensi adrenal pada thalassemia relatif lebih jarang terjadi. Gejalanya tidak terlalu khas dan dapat menyerupai keluhan yang umum terjadi pada thalassemia seperti astenia, kelemahan otot, artralgia, dan penurunan berat badan. Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menilai fungsi adrenal adalah pemeriksaan kadar basal serum kortisol, respon kortisol yang distimulasi oleh ACTH atau insulin.

### **Tata laksana**

Anak dengan thalassemia perlu pemantauan pertumbuhan dan perkembangan pubertasnya secara teratur. Disarankan untuk melakukan pemeriksaan kalsium, fosfat, PTH dan hormon tiroid setiap tahun. Pada 10 tahun pertama pemeriksaan gula darah

dimonitor setiap tahun. Jika terdapat gagal tumbuh, perawakan pendek atau pubertas terlambat, perlu dilakukan evaluasi, dan tata laksana penyebabnya.

**Medikamentosa.** Terapi pengganti hormon dipertimbangkan sesuai dengan defisiensi hormon yang ada. Pubertas terlambat dan hipogonadisme dapat diterapi dengan menggunakan hormon pengganti. Defisiensi *growth hormone* (GH) ditatalaksana dengan menggunakan GH rekombinan. Pubertas terlambat ditatalaksana dengan penggantian hormon seks sekunder yaitu dengan pemberian hormon testosteron untuk anak lelaki dan estrogen untuk anak perempuan, namun kapan waktu memulai terapi hormon ini masih kontroversial karena anak dengan pubertas terlambat masih berpotensi untuk tumbuh, sedangkan terapi hormon dapat menyebabkan fusi epifisial prematur (*premature epiphyseal fusion*).<sup>82</sup> Kelainan Hipotiroid ditatalaksana dengan memberikan preparat L-tiroksin. Pendekatan individual perlu dipertimbangkan dalam memulai terapi hormon. Penggunaan hormon pertumbuhan pada perawakan pendek dapat dipertimbangkan dengan sebelumnya melakukan pemeriksaan tes stimulasi hormon pertumbuhan.

Diabetes melitus diterapi dengan standar tata laksana diabetes melitus yang ada, meliputi intervensi diet, aktivitas fisik, dan terapi medikamentosa; baik dengan menggunakan obat antidiabetik oral atau menggunakan insulin, bergantung dari derajat keparahan penyakit. Monitoring kontrol metabolismik seperti tes toleransi glukosa diperiksakan tiap 3-6 bulan, dan dimulai pada usia 10 tahun, terutama apabila terdapat riwayat keluarga dengan diabetes. Pemeriksaan HBA<sub>1</sub>C tidak akurat pada pasien yang sudah mendapat transfusi darah, sedangkan pemeriksaan kadar fruktosamin dapat membantu evaluasi kontrol gula darah. Tata laksana komprehensif pasien thalassemia membutuhkan kerjasama multidisiplin termasuk divisi endokrin untuk pemantauan pertumbuhan, perkembangan dan endokrinopati.

## REKOMENDASI

Pengukuran berat badan, tinggi badan, tinggi duduk dilakukan setiap kali kunjungan untuk mengidentifikasi gagal tumbuh dan perawakan pendek.

**(GRADE A)**

Status pubertas dipantau pada pasien thalassemia mulai usia 10 tahun.

**(GRADE A)**

Deteksi gangguan metabolisme glukosa dilakukan dengan pemeriksaan glukosa puasa dan 2 jam post-prandial, diperiksakan tiap 6 bulan, dimulai pada usia 10 tahun. **(GRADE A)**

### 4. Komplikasi pada hati

Komplikasi hati umum terjadi pada thalassemia karena risiko tinggi transmisi virus dari transfusi darah, toksisitas besi pada parenkim hati, sistem bilier, dan toksisitas obat kelasi besi. Data Pusat Thalassemia (2009) didapatkan hasil positif untuk HBsAg, anti HCV, dan keduanya secara berturut-turut sebesar 0,7%, 15,5%, dan 0,7% dari 716 pasien. Usia pasien termuda untuk hepatitis C adalah 8 tahun, dan hepatitis B adalah 3 tahun. Pemeriksaan MRI T2\* hati yang dilakukan pada 122 subyek dengan usia rerata 15 tahun diperoleh hasil derajat berat sebanyak 43,4%, sedang 36,1%, ringan 11,5%, dan normal 9%.

Data Pusat Thalassemia menyebutkan komplikasi infeksi merupakan penyebab kematian kedua terbanyak (34%) setelah gagal jantung, terutama infeksi akibat virus hepatitis. Sebanyak 85% kasus infeksi virus hepatitis C akan mengalami penyakit hati kronis dan pada 2 hingga 3 dekade pascainfeksi dapat terjadi sirosis hepatis serta karsinoma hepatoselular. Infeksi hepatitis B akan berlanjut menjadi infeksi kronis pada 5-10% kasus sedangkan sirosis hepatis terjadi pada 1-2% kasus. Infeksi yang berat juga dapat menyebabkan karsinoma hepatoselular.

**Manifestasi** yang muncul dapat berupa tanda dan gejala hepatitis kronik dan akut, gejala obstruksi pada sistem bilier, kolangitis, hipertensi portal, dan keganasan. Kelasi besi deferipron memiliki efek toksik pada hati. Kenaikan ringan nilai transaminase umum terjadi

pada pasien yang menggunakannya, terutama pada pasien dengan antibodi hepatitis C positif, namun hal ini tidak bersifat progresif dan belum perlu untuk menghentikan terapi.

**Tata laksana** ditujukan untuk menjaga fungsi hati dan mencegah terjadinya kerusakan hati yang disebabkan oleh virus hepatitis, toksitas besi, dan efek samping kelasi besi. Fungsi hati perlu dipantau secara berkala, dan kadar besi di hati dijaga dalam batas aman sehingga tidak terjadi kerusakan hati progresif. Perlu dilakukan penyesuaian dosis obat kelasi besi apabila sudah terjadi penurunan fungsi hati. Transmisi virus hepatitis diminimalisasi dengan memberikan darah yang sudah diskriminasi. Tata laksana komplikasi disupervisi bersama dengan hepatolog anak.

Penggunaan obat seperti monoterapi interferon, terapi kombinasi interferon- $\alpha$  dan ribavirin, atau PEG-interferon dengan ribavirin dapat menurunkan jumlah virus (mengupayakan *viral clearance*) hingga 40%, dan pasien yang sudah mulai mengalami sirosis juga masih mendapatkan manfaat dari terapi ini. Terapi yang paling baik untuk saat ini adalah kombinasi antara PEG-interferon alfa dan ribavirin. Durasi pengobatan ditentukan berdasarkan genotip HCV dan hasil dari *viral load*. Kombinasi terapi ini dapat menyebabkan hemolis dan kebutuhan transfusi meningkat, sehingga diperlukan pemberian kelasi besi secara intensif setelah selesai pengobatan. Tidak terdapat data yang mendukung bagaimana efek yang ditimbulkan akibat penggunaan deferipron atau deferasiroks bersama dengan penggunaan antivirus tersebut.

Penelitian menunjukkan perburukan fibrosis hepatitis pada pasien dengan kadar besi hati tinggi dan hepatitis C post-transplantasi sumsum tulang, sedangkan fibrosis hepatitis biasanya terjadi pada pasien dengan kelebihan besi hati yang tinggi ( $>16$  mg/g berat kering hati). Secara umum, pada pasien dengan atau tanpa hepatitis, kadar besi hati harus dapat dijaga dalam kadar aman yaitu 2-7 mg/g berat kering pada pemeriksaan MRI, sedangkan biopsi hati dilakukan untuk menentukan *staging* kerusakan hati.

## REKOMENDASI

Pemantauan komplikasi dilakukan dengan uji fungsi hati; ALT, AST dan feritin serum tiap 3 bulan, serta pemeriksaan virologi dan serologi hepatitis setiap tahun. (GRADE A)
Vaksinasi hepatitis dilakukan sebelum pertama kali transfusi, dan selanjutnya dilengkapi dengan <i>booster</i> . (GRADE B)
Pemantauan kadar besi hati paling baik dilakukan dengan pemeriksaan MRI (R2* atau T2*). (GRADE B)
Monitoring hepatitis C dilakukan setiap 6 bulan. (GRADE C)
Pilihan terapi hepatitis C pada thalassemia adalah kombinasi terapi (PEG-IFN) dan ribavirin (GRADE C)

### 5. Komplikasi pada sistem muskuloskeletal

#### Epidemiologi

Thalassemia dapat menyebabkan komplikasi pada tulang, sehingga diperlukan identifikasi dini dan penanganan yang tepat. Masyarakat Asia umumnya mengalami komplikasi tulang lebih banyak karena transfusi yang tidak adekuat, efek samping kelasi besi, diet rendah kalsium, vitamin D, dan rikets. Osteopenia dan osteoporosis merupakan komplikasi tulang tersering pada thalassemia.<sup>90</sup> Etiologi berkurangnya densitas tulang bersifat multifaktorial, yaitu anemia yang menyebabkan eksapsansi sumsum tulang, usia pasien, lama penyakit, penyakit hati kronik, defisiensi vitamin B, hipogonadisme, hipotiroid, dan komplikasi endokrin lainnya. Berkurangnya densitas tulang juga dapat terjadi pada pasien yang mendapatkan transfusi dan kelasi besi yang adekuat.<sup>91</sup>

Data Pusat Thalassemia (2009) menunjukkan komplikasi osteoporosis dan osteopenia terjadi pada 50% subyek dari 70 subyek. Sebanyak 17,1% subyek mempunyai kadar Ca yang rendah (<8,5 mg/dL); 40,4% mempunyai kadar fosfat inorganik meningkat (>4,9 mg/dL).

#### Diagnosis

Pasien yang tidak mendapatkan transfusi secara adekuat akan mengalami deformitas tulang terutama pada tulang kepala dan tulang wajah, maloklusi gigi, dan sinusitis rekuren (akibat drainase

inadekuat). Penanganan masalah ini dilakukan bersama dengan departemen THT serta departemen gigi dan mulut.

Transfusi yang adekuat dapat mencegah deformitas tulang ireversibel akibat ekspansi sumsum tulang. Kemungkinan lain masalah pada tulang berkaitan dengan kelasi besi desferoksamin. Tanda-tanda yang perlu dicurigai adalah nyeri tulang atau perawakan pendek. Lesi tulang berupa displasia kartilago terjadi pada tulang panjang dan tulang belakang, sehingga tulang belakang tampak pendek dan memberikan gambaran pseudorikets.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan kadar kalsium, fosfat, alkalin fosfatase, dan 25-hidroksi vitamin D darah. Pemeriksaan pencitraan seperti MRI tulang belakang dan *bone mineral density* (BMD) dapat dilakukan untuk pasien dengan keluhan nyeri tulang.

### **Tata laksana**

Tata laksana meliputi transfusi darah adekuat serta diet cukup vitamin D dan kalsium; suplemen kalsium diberikan 500-1000 mg/hari, dimulai sejak usia 12 tahun. Analisis diet dan kadar vitamin D sebaiknya diperiksa. Suplementasi vitamin D diberikan 400-800 Unit/hari bagi pasien dengan kadar vitamin D yang rendah atau berisiko mengalami defisiensi vitamin D. Osteoporosis umumnya terjadi pada usia 16 tahun dan dapat diterapi dengan bifosfonat. Pemeriksaan densitas tulang panggul dan tulang belakang dilakukan setiap 18-24 bulan, atau lebih cepat apabila ditemukan gejala. Pasien yang dicurigai memiliki komplikasi pada tulang belakang memerlukan pemeriksaan MRI tulang belakang dan dikonsultkan ke departemen bedah ortopedi dan rehabilitasi medis. Kelainan muskoskeletal dapat dicegah dengan memberikan desferoksamin dosis rendah (15-35 mg/kg) pada anak. Terapi sulih hormon dapat meliputi terapi esterogen bagi wanita dan testosterone bagi pria,<sup>83</sup> dan ditangani oleh divisi endokrin anak.

### **REKOMENDASI**

Transfusi yang adekuat dapat mencegah deformitas tulang ireversibel akibat ekspansi sumsum tulang. (**GRADE A**)

Kadar vitamin D dan kalsium diperiksa sejak usia 12 tahun. (**GRADE A**)

Suplemen kalsium diberikan 500-1000 mg/hari, vitamin D 400-800 Unit/hari untuk pasien dengan kadar vitamin D yang rendah atau berisiko mengalami defisiensi vitamin D. (**GRADE B**)

Pemeriksaan densitas tulang panggul dan tulang belakang untuk mendiagnosis osteoporosis dilakukan mulai usia 16 tahun setiap 18-24 bulan, atau lebih cepat apabila ditemukan gejala. (**GRADE B**)

## 6. Komplikasi infeksi

Infeksi adalah penyebab kematian kedua terbanyak pada thalassemia mayor, setelah kematian akibat komplikasi jantung. Pasien thalassemia memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi karena beberapa aspek imunitas pada pasien thalassemia mengalami perubahan, di antaranya adalah penurunan jumlah neutrofil, jumlah dan fungsi *natural killer cells*, peningkatan jumlah dan fungsi sel T supresor CD8, makrofag, dan produksi interferon gamma. Infeksi merupakan kondisi yang umum terjadi pada thalassemia. Infeksi menjadi penyebab kematian kedua setelah jantung. Organisme utama penyebab infeksi di Asia adalah *Klebsiella spp*, sedangkan di negara barat adalah *Yersinia enterolitica*. Infeksi yang ditransmisikan melalui transfusi terutama adalah hepatitis C yang dapat menyebabkan sirosis hati dan karsinoma hepatoselular. Infeksi yang sering pula di Asia adalah pitiosis, yang disebabkan oleh jamur, dengan angka kematian yang cukup tinggi. Klinisi perlu menyadari risiko infeksi yang tinggi pada pasien thalassemia dan pentingnya tata laksana yang tepat untuk mengatasinya. Faktor predisposisi yang perlu dipikirkan pada pasien thalassemia dengan infeksi adalah splenektomi, transmisi infeksi dari transfusi darah, kelebihan besi, atau efek samping kelasi besi.

### Infeksi pada pasien pasca-splenektomi

Risiko infeksi pada pasien pasca-splenektomi meningkat 30 kali lipat dibandingkan populasi normal. Patogen tersering penyebab infeksi pasca-splenektomi adalah organisme berkapsul seperti *Streptococcus pneumoniae* (>75% infeksi bakteri pada pasien asplenia), *Haemophilus influenzae*, dan *Neisseria meningitidis*. Infeksi oleh bakteri batang gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, dan *Pseudomonas*

*aeruginosa* juga banyak dilaporkan dan mengakibatkan angka mortalitas yang tinggi. Infeksi protozoa seperti malaria juga dilaporkan lebih berat pada pasien asplenia dengan risiko kematian yang lebih tinggi.

### **Infeksi pada kondisi kelebihan besi**

Kondisi kelebihan besi dapat meningkatkan risiko infeksi pada pasien thalassemia, walaupun mekanismenya sampai sekarang belum terjelaskan. Namun demikian, beberapa organisme terbukti lebih patogenik dalam kondisi kelebihan besi, misalnya *Klebsiella sp*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, dan *Listeria monocytogenes*. Hal ini mungkin terjadi karena pasien thalassemia dengan kelebihan besi mengalami penurunan fungsi fagositosis dibandingkan individu normal.

Penggunaan kelas besi yang mengandung siderofor alami, yaitu desferoksamin, juga dapat meningkatkan virulensi kuman tertentu. Kuman *Yersinia enterocolitica* memiliki reseptor pada membran luarnya yang mampu berikatan dengan desferoksamin dan menggunakan sebagai sumber besi. Jamur *Mucormycosis* juga dilaporkan berhubungan dengan infeksi pada pasien dialisis yang menggunakan desferoksamin namun laporannya masih sporadik.

### **Infeksi virus**

#### **Infeksi Human parvovirus B-19 (HPV B19)**

Infeksi HPV B19 ditransmisikan melalui saluran napas atau produk darah, dengan prevalens sekitar 1% dari donor darah. Manifestasi klinisnya berupa eritema infeksiosum (*fifth disease*), krisis aplastik ringan hingga berat, dan miokarditis. Krisis aplastik dapat terjadi karena pasien thalassemia telah memiliki usia eritrosit yang pendek (15-20 hari) disertai infeksi HPV B19 mengakibatkan terhentinya eritropoiesis selama 5-7 hari. Secara klinis dapat terlihat penurunan hemoglobin, retikulosit tidak terlihat di darah tepi (<0,2%), prekursor eritrosit tidak tampak di sumsum tulang (di awal krisis), dan viremia DNA B19. Tata laksana meliputi pemantauan ketat dan penyesuaian transfusi darah yang adekuat.

### **Infeksi Human immunodeficiency virus (HIV)**

Pasien thalassemia berisiko mengalami infeksi HIV dari transfusi darah. Prevalensi infeksi HIV pada thalassemia bervariasi di seluruh dunia, dari <1% sampai >20%. Tanpa terapi antiretroviral, median waktu dari serokonversi HIV sampai awitan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) pada pasien yang mendapatkan infeksi dari transfusi darah adalah 7-11 tahun. Progresi penyakit dipengaruhi oleh infeksi primer simptomatik, usia saat terinfeksi, dan *viral load* di plasma. Data Pusat Thalassemia hingga tahun 2011 mencatat terdapat 4 kasus HIV (+) pada penderita thalassemia.

Upaya pencegahan standar infeksi HIV sebenarnya mampu menekan angka transmisi HIV. Antiretroviral dapat diberikan pada pasien thalassemia sesuai panduan umum pada individu non-thalassemia yang terinfeksi HIV. Namun demikian, efek samping antiretroviral seperti disfungsi endokrin dan diabetes lebih signifikan.

### **Infeksi Cytomegalovirus (CMV)**

Infeksi CMV menjadi salah satu infeksi yang perlu diantisipasi pada pasien thalassemia karena terkait dengan transmisi melalui transfusi darah. Infeksi CMV pada individu imunokompeten biasanya subklinis atau menyerupai sindrom mononukleosis. Namun demikian, pada individu imunokompromais infeksi CMV merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang bermakna.

Antibodi IgG anti-CMV tidak menyingkirkan kemungkinan donor tersebut infeksius. Sekitar 2-12% donor sehat dengan IgG anti-CMV positif ternyata infeksius, yaitu dapat menularkan virus CMV ke resipien. CMV dalam darah berada dalam leukosit, sehingga saat ini produk darah *leukodepleted* dan penggunaan filter leukosit saat transfusi merupakan salah satu upaya preventif yang efektif.

### **Infeksi bakteri**

#### **Infeksi Yersinia enterocolitica**

*Yersinia* ditransmisikan melalui ingesti makanan yang terkontaminasi, walaupun juga dapat ditemukan sebagai kuman komensal pada individu sehat. *Yersinia* pada keadaan tertentu

menjadi virulen, melintasi membran intestinal dan memicu infeksi yang mengancam nyawa. Keadaan yang diketahui meningkatkan virulensi yersinia adalah ketersediaan besi dalam jumlah besar, misalnya pada pasien dengan kelebihan besi atau yang mendapatkan kelasii besi dengan desferoksamin. (Vento, Cainelli, Cesario, 2006) Transmisi yersinia juga dapat terjadi melalui transfusi darah karena organisme tersebut mampu bertahan dalam suhu penyimpanan normal (4°C), namun hal tersebut jarang terjadi.

Manifestasi klinis infeksi yersinia bervariasi pada berbagai usia dan tingkat kekebalan tubuh individu, namun demikian tampilan klinis berat dilaporkan pada lebih dari 80% pasien thalassemia dengan infeksi yersinia. Demam merupakan gejala klinis tersering, disertai dengan nyeri perut, diare, dan muntah. Manifestasi ekstra-intestinal seperti sesak, atralgia, dan ruam kulit juga dapat terjadi. Akut abdomen adalah tampilan klinis paling umum terjadi, yang tentunya sulit dibedakan dengan akut abdomen karena apendisitis atau peritonitis lain. Nyeri perut dan/atau kuning dapat disebabkan oleh infeksi, namun singkirkan terlebih dahulu kondisi yang lebih umum seperti kolelitiasis atau obstruksi bilier dan kolik bilier yang tidak atau disertai infeksi. Kondisi terberat adalah septikemia yang dapat berakibat fatal pada lebih dari 50% kasus jika tidak diterapi dengan antibiotik spesifik. Komplikasi yang pernah dilaporkan adalah abses hepar, abses lien, intususepsi, nefritis, abses ileo-psosas, dan meningitis.

Diagnosis infeksi akibat yersinia dapat ditegakkan dari kultur khusus, pada suhu 22°C selama 48 jam. Klinisi perlu menginformasikan kecurigaan infeksi yersinia kepada petugas laboratorium agar kultur dapat dilakukan pada kondisi yang tepat. Spesimen yang diambil adalah darah dan feses. Uji serologis masih menjadi masalah karena tingginya angka reaksi silang. Namun demikian, peningkatan titer IgG 4 kali lipat pada pemeriksaan serial dengan interval 15 hari menandakan infeksi baru.

Terapi harus segera dimulai saat terdapat kecurigaan klinis. **Kelasi besi harus dihentikan segera, spesimen darah dan feses diperiksakan, dan antibiotik segera diberikan.** Antibiotik yang dipilih adalah antibiotik yang mampu berpenetrasi ke intraselular dengan baik karena yersinia berada di dalam sel. Siprofloksasin oral adalah pilihan lini pertama pada kasus ringan, sedangkan pada kasus dengan klinis berat maka siprofloksasin diberikan secara intravena. Trimetroprim-sulfametoksasol atau sefalosporin intravena dapat ditambahkan atau digunakan sebagai alternatif. Antibiotik diberikan selama **minimal 2 minggu** pada infeksi yang terbukti. Kelasi besi dapat dimulai kembali setelah pasien asimptomatik selama lebih dari 1 minggu. Sebagian pasien mengalami reinfeksi setelah dimulainya kembali desferoksamin. Jika memungkinkan, kelator alternatif diberikan karena kelator sintetik seperti deferipron dan deferasiroks tidak memicu virulensi *Yersinia enterocolitica*.

### **Infeksi jamur**

Mukormikosis atau zgomikosis adalah infeksi jamur oportunistik yang dapat dialami oleh pasien thalassemia, terutama pasien pasca-transplantasi sel punca yang berada dalam kondisi imunokompromais. Pitiosis yang disebabkan oleh *Phytium insidiosum* juga dilaporkan di Thailand, dengan manifestasi klinis yang berat yaitu pitiosis kutan, vaskular, dan diseminata.

### **Infeksi lain-lain**

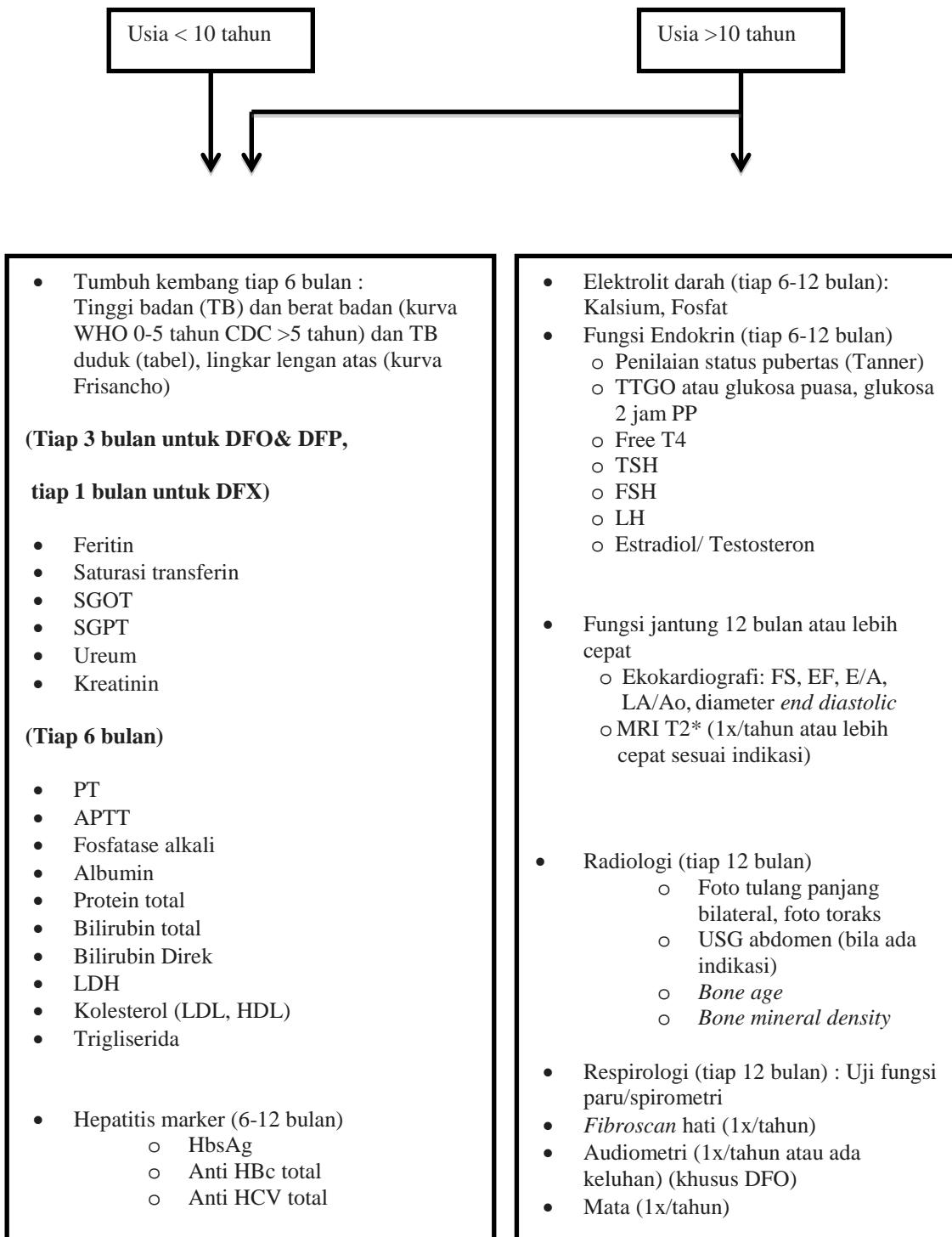
**Demam berdarah dengue** endemis di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Studi di Thailand melaporkan tampilan klinis dengue pada pasien thalassemia lebih berat sehingga kewaspadaan, diagnosis, dan tata laksana yang adekuat perlu diupayakan. Karier hemoglobinopati, termasuk thalassemia, dilaporkan terlindung dari **malaria** berat.

Namun demikian, pada individu thalassemia homozigot tidak berlaku hal yang sama. Pasien thalassemia mayor tidak terlindung dari malaria berat dan bahkan lebih rentan mengalami spektrum penyakit yang berat. Pasien perlu diberikan informasi dan upaya pencegahan malaria sebelum bepergian ke daerah endemis.

## REKOMENDASI

Pada dugaan infeksi *Yersinia enterocolitica* terapi harus segera dimulai saat terdapat kecurigaan klinis. **Kelasi besi harus dihentikan segera, spesimen darah dan feses diperiksakan, dan antibiotik segera diberikan. (GRADE A)**

## PEMANTAUAN FUNGSI ORGAN AKIBAT IRON OVERLOAD PADA THALASSEMIA MAJOR



\*\* DFO = desferoksamin, DFP = deferipron, DFX = deferasiroks, TTGO = tes toleransi glukosa oral, PP = post-prandial.

\*\* Pemantauan dilakukan dengan dukungan dan kerjasama lintas departemen: Ilmu Penyakit Dalam, Psikiatri (terutama untuk anak dan remaja), Kebidanan dan Kandungan (fetomaternal), THT, Gigi dan Mulut

**(Sumber : Perhimpunan Hematologi dan Transfusi darah Indonesia  
(PHTDI))**

## D. KONSELING DAN SKRINING

Pencegahan thalassemia terutama ditujukan untuk menurunkan jumlah bayi lahir dengan thalassemia mayor. Ada 2 pendekatan dalam pencegahan thalassemia yaitu secara retrospektif dan prospektif. Pendekatan retrospektif dilakukan dengan penelusuran terhadap anggota keluarga pasien thalassemia mayor, sementara pendekatan prospektif dilakukan dengan skrining untuk mengidentifikasi karier thalassemia pada populasi tertentu. Secara garis besar bentuk pencegahan thalassemia dapat berupa edukasi tentang penyakit thalassemia pada masyarakat, skrining (*carrier testing*), konseling genetika pranikah, dan diagnosis pranatal.

### 1. Edukasi

Edukasi masyarakat tentang penyakit thalassemia memegang peranan yang sangat penting dalam program pencegahan. Masyarakat harus diberikan pengetahuan tentang penyakit yang bersifat genetik dan diturunkan, terutama tentang thalassemia dengan frekuensi kariernya yang cukup tinggi. Pendidikan genetika harus diajarkan di sekolah, demikian pula pengetahuan tentang gejala awal thalassemia. Media massa dapat berperan lebih aktif menyebarluaskan informasi tentang thalassemia, meliputi gejala awal, cara penyakit diturunkan dan cara pencegahannya. Program pencegahan thalassemia harus melibatkan pihak terkait. Sekitar 10% dari total anggaran program harus dialokasikan untuk penyediaan materi edukasi dan pelatihan tenaga kesehatan.

### 2. Konseling genetika

Informasi dan konseling genetika harus tersedia ditempat skrining karier dilakukan. Tenaga kesehatan tidak boleh memaksa orang untuk menjalani skrining dan harus mampu menginformasikan pada peserta skrining bila mereka teridentifikasi karier dan implikasinya. Prinsip dasar dalam konseling adalah bahwa masing-masing individu atau pasangan memiliki hak untuk menentukan pilihan, hak untuk mendapat informasi akurat secara utuh, dan kerahasiaan mereka terjamin penuh. Hal yang harus diinformasikan berhubungan dengan kelainan genetik secara detil, prosedur obstetri yang mungkin dijalani dan kemungkinan kesalahan diagnosis pranatal. Informasi tertulis harus tersedia dan catatan medis untuk pilihan konseling harus

tersimpan. Pemberian informasi pada pasangan ini sangat penting karena memiliki implikasi moral dan psikologi ketika pasangan karier dihadapkan pada pilihan setelah dilakukan diagnosis pranatal. Pilihan yang tersedia tidak mudah dan mungkin tiap pasangan memiliki pilihan yang berbeda-beda. Tanggung jawab utama seorang konselor adalah memberikan informasi yang akurat dan komprehensif yang memungkinkan pasangan karier menentukan pilihan yang paling mungkin mereka jalani sesuai kondisi masing-masing.

### **3. Skrining karier**

Skrining massal dan konseling genetika telah berhasil di Italia, Yunani, dan tempat yang memiliki frekuensi gen thalassemia tinggi. Skrining pada populasi (skrining prospektif) dikombinasikan dengan diagnostik pranatal telah menurunkan insidens thalassemia secara dramatis. Skrining thalassemia ditujukan untuk menjaring karier thalassemia pada suatu populasi, idealnya dilakukan sebelum memiliki anak. Skrining ini bertujuan untuk mengidentifikasi individu dan pasangan karier, dan menginformasikan kemungkinan mendapat anak dengan thalassemia dan pilihan yang dapat dilakukan untuk menghindarinya. Target utama skrining adalah penemuan  $\text{-}\beta\text{-}$  dan  $\alpha^\circ$  thalassemia, serta Hb S, C, D, E. Skrining dapat dilakukan di sekolah, klinik dokter keluarga, klinik keluarga berencana, klinik antenatal, saat bimbingan pranikah, atau pada saat bayi baru lahir. Pada daerah dengan risiko tinggi dapat dilakukan program skrining khusus pranikah atau sebelum memiliki anak.

Pendekatan genetik klasik dalam mendeteksi karier berdasarkan penelusuran silsilah keluarga dianggap kurang efektif dibanding dengan skrining populasi. Bila ada individu yang teridentifikasi sebagai karier, maka skrining pada anggota keluarga yang lain dapat dilakukan. Skrining silsilah genetik khususnya efektif pada daerah yang sering terjadi perkawinan antar kerabat dekat.

#### 4. Teknik dan metode skrining

##### a) Pemeriksaan nilai indeks eritrosit

Hasil skrining terhadap 795 orang menunjukkan bahwa pasien thalassemia α, thalassemia β, dan Hb Lepore semuanya menunjukkan nilai MCV <76 fL dan MCH <25 pg, yang mengindikasikan bahwa kedua nilai tersebut dapat digunakan untuk uji saring awal thalassemia.<sup>96,97</sup> Skrining massal terhadap 289.763 pelajar yang dilakukan Silvestroni dan Bianco menunjukkan bahwa uji saring 2 tahap dengan melihat morfologi darah tepi dan uji fragilitas osmotik sel darah merah 1 tabung yang diikuti dengan pemeriksaan indeks eritrosit dan analisis hemoglobin dapat mendeteksi thalassemia non-β sampai 99,65%.

Penelitian Maheswari terhadap 1.286 perempuan yang melakukan pemeriksaan antenatal menyatakan bahwa angka sensitivitas dan spesifisitas nilai MCV dan MCH dalam identifikasi karier thalassemia berturut-turut adalah 98 % dan 92%. Demikian juga penelitian Rathod menunjukkan penggunaan MCV dan MCH dengan *cell counter* dapat digunakan dalam deteksi karier thalassemia-β. Galanello menganjurkan nilai MCV <79 fL dan MCH <27 pg sebagai nilai ambang untuk uji saring awal thalassemia-β. (lihat tabel 1). Sementara itu penelitian Rogers dkk menyebutkan nilai *cut-off* untuk skrining antenatal thalassemia-β pada wanita hamil adalah MCH <27 pg dan MCV <85 fL, dimana nilai MCH lebih superior daripada MCV.

**Tabel 3. Nilai MCV dan MCH pada uji saring awal thalassemia-β.**

Red Blood Cell Index	Normal <sup>1</sup>		Affected	Carrier <sup>1</sup>
	Male	Female	β-Thal Major	β-Thal Minor
Mean corpuscular volume (MCV fL)	89.1±5.01	87.6±5.5	50-70	<79
Mean corpuscular hemoglobin (MCH pg)	30.9±1.9	30.2±2.1	12-20	<27
Hemoglobin (Hb g/dL)	15.9±1.0	14.0±0.9	<7	Males: 11.5-15.3 Females: 9.1-14

b) Elektroforesis Hemoglobin

Peningkatan kadar HbA<sub>2</sub> merupakan baku emas dalam menegakkan diagnosis karier thalassemia. Subjek yang positif dalam skrining awal dengan nilai indeks eritrosit dikonfirmasi dengan penilaian kadar HbA<sub>2</sub>. Beberapa metode dapat digunakan, seperti kromatografi mikrokolom (*microcolumn chromatography*), *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), dan *capillary iso-electrofocusing*. Diagnosis ditegakkan bila kadar HbA2 >3,5%.

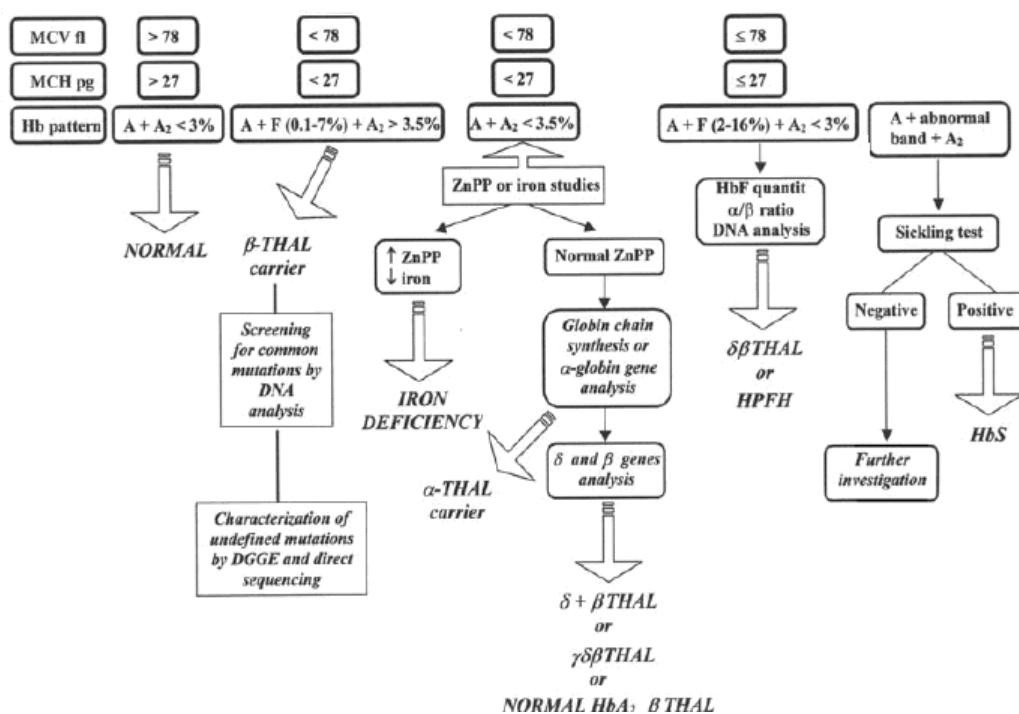
c) Analisis DNA

Saxena dkk melaporkan hasil analisis mutasi DNA dengan menggunakan metode *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS) pada diagnosis pranatal terhadap 415 kehamilan. Hasilnya menunjukkan bahwa ARMS dapat mengkonfirmasi diagnosis pada 98,3% kasus. Pemeriksaan ini relatif murah dan dapat digunakan untuk diagnosis pranatal.

Metode pemeriksaan thalassemia yang definitif dan akurat meliputi pemeriksaan kualitatif HbA<sub>2</sub>, HbF, rasio sintesis rantai globin, dan analisis DNA untuk mengetahui mutasi spesifik, namun semua pemeriksaan ini cukup mahal. Pasien thalassemia selalu mengalami anemia hipokrom (MCH <26 pg) dan mikrositik (MCV <75 fL), karenanya kedua kelainan ini tepat digunakan untuk pemeriksaan awal karier thalassemia. Kemungkinan anemia mikrositik akibat defisiensi besi harus disingkirkan melalui pemeriksaan porfirin eritrosit bebas, feritin serum, atau kadar besi serum, dengan *total iron-binding capacity*.

Algoritma skrining identifikasi karier rekomendasi *the Thalassemia International Federation* (2003) mengikuti alur pada gambar 1 sebagai berikut :

## Alur skrining karier rekomendasi the Thalassemia International Federation 2003



### 5. Diagnosis pranatal

Diagnosis pranatal dapat dilakukan antara usia 8-18 minggu kehamilan. Metode yang digunakan adalah identifikasi gen abnormal pada analisis DNA janin. Pengambilan sampel janin dilakukan melalui amniosentesis atau biopsi vili korialis (CVS/ *chorionic villus sampling*).

Tindakan amniosentesis, yaitu mengambil cairan amnion, umumnya efektif dilakukan pada usia kehamilan >14 minggu. Hal ini dikarenakan pada usia kehamilan tersebut cukup banyak sel-sel janin yang sudah lepas ke dalam cairan amnion. Teknik ini relatif lebih mudah, namun mempunyai kelemahan yaitu dilakukan pada usia kehamilan yang lebih besar. Kelemahan utama dari amniosentesis trimester kedua adalah bahwa hasil akhir biasanya hanya dapat diketahui setelah usia gestasi 17 minggu. Lamanya masa tunggu untuk mendapatkan diagnosis merupakan hal yang sangat berat bagi pasangan, terutama karena kebanyakan dokter kandungan enggan untuk menawarkan terminasi bedah pada usia kehamilan lanjut. Pilihan untuk diagnosis pada usia gestasi sebelum 17 minggu yaitu CVS dan amniosentesis dini.

*The Cochrane Library* melakukan kajian sistematik terhadap 16 studi RCT menyimpulkan bahwa amniosentesis dini pada usia gestasi 9–14 minggu (*early amniocentesis*) bukan merupakan pilihan yang aman dibandingkan amniosentesis pada trimester kedua (usia gestasi 17 minggu) karena meningkatkan risiko abortus (7,6% vs 5,9%; RR 1,29; IK95% 1,03-1,61) dan terdapat insidens talipes yang lebih tinggi dibandingkan CVS (RR 4,61; IK95% 1,82-11,66). Tabor melakukan studi terhadap 4.606 perempuan pada populasi risiko rendah mendapatkan bahwa amniosentesis pada trimester kedua meningkatkan abortus spontan sebesar 2,1%, sementara tanpa intervensi persentase abortus sebesar 1,3%.

Biopsi vili korialis lebih disukai karena pengambilan sampel oleh tenaga ahli dapat dilakukan pada usia kehamilan yang lebih dini, yaitu pada usia gestasi 9 minggu. Rueangchainkhom dkk menemukan bahwa CVS dapat menjadi alternatif untuk diagnosis pranatal dari berbagai kelainan sitogenetik dan skrining thalassemia di Thailand. Meskipun tingkat kegagalan kultur jaringan dan kontaminasi oleh sel ibu lebih besar daripada amniosentesis, namun CVS dapat dikerjakan lebih awal daripada amniosentesis dan hal ini menguntungkan untuk deteksi kelainan genetik tertentu. CVS transabdominal yang dikerjakan oleh tenaga medis berpengalaman merupakan prosedur alternatif untuk diagnosis pranatal thalassemia pada usia gestasi awal. Namun demikian, WHO menganjurkan biopsi vili korialis pada usia gestasi 10-12 minggu, karena pada usia kurang dari 10 minggu ditemukan risiko malformasi janin. Seluruh prosedur pengambilan sampel janin harus dilakukan oleh ahli fetomaternal dengan panduan USG kualitas tinggi. Risiko terjadinya abortus pada biopsi villi korialis sekitar 1-2% bila dilakukan oleh tenaga ahli.

Teknik lain yang juga sudah dikembangkan adalah isolasi darah janin (*fetal nucleated red blood cell*) sebagai sumber DNA janin dari darah perifer ibu. DNA janin dianalisis dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR). Untuk mutasi thalassemia, analisis dilakukan dengan *southern blot analysis*, pemetaan gen (*gene mapping*), dan analisis *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Seiring dengan munculnya trauma akibat terminasi kehamilan pada ibu

hamil dengan janin yang dicurigai mengalami thalassemia mayor, saat ini sedang dikembangkan diagnosis pranatal untuk thalassemia - $\beta$  sebelum terjadinya implantasi janin dengan *polar body analysis*.

Metode terminasi kehamilan yang digunakan bergantung dari usia gestasi, umumnya dibedakan menjadi 2 metode yaitu operatif dan medis. Dengan standar prosedur yang benar, kedua metode ini mempunyai efektivitas yang baik dalam terminasi kehamilan namun beberapa praktisi kebidanan seringkali mendasarkan pilihan metode pada usia kehamilan. Pada usia gestasi kurang dari 13 minggu, terminasi kehamilan dilakukan dengan “*suction method*”, sedangkan setelah usia gestasi 14 minggu, terminasi dilakukan dengan induksi prostaglandin. Metode lain yang bisa dilakukan adalah kombinasi antara metode medis dan operatif.

## **6. Strategi skrining thalassemia**

Program pengendalian hemoglobinopati yang didasarkan pada rekomendasi WHO telah dilakukan di negara-negara di 6 wilayah kerja WHO dan menunjukkan keberhasilan. Beberapa negara telah sukses menekan angka kelahiran bayi thalassemia mayor, seperti di Cyprus dan Italia. Sementara di kelompok negara berkembang, program pencegahan di Iran demikian pula di Thailand dapat dijadikan model.

Pengalaman Cyprus (data demografi 1984: populasi 653.400 jiwa, angka kelahiran bayi 20,70/00, GNP US \$3.339, dan angka bebas buta huruf 93,1%), dimana 1 dari 7 penduduknya adalah karier thalassemia- $\beta$  dan 1 dari 158 bayi baru lahir diperkirakan adalah thalassemia homozigot, program pengendalian thalassemia dapat menekan angka kelahiran bayi dengan thalassemia mayor hingga tinggal 2 kasus pada tahun 1984. Program ini dimasukkan dalam program pembangunan 5-tahunan pemerintah setempat sejak tahun 1969. Program pengendalian thalassemia meliputi kampanye edukasi masyarakat, skrining populasi, konseling genetik dan diagnosis pranatal (lihat tabel 2). Pasangan yang sebelumnya telah memiliki anak dengan thalassemia mayor dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi, sementara pasangan karier yang berisiko memiliki anak

dengan thalassemia mayor cenderung untuk tidak memiliki anak atau melakukan aborsi.

**Tabel 4. Tahapan program pengendalian thalassemia di Cyprus**

<b>Tahun</b>	<b>Pendekatan pencegahan</b>	<b>Populasi target</b>
1972-76	Hanya bersifat konseling	<ul style="list-style-type: none"><li>• Keluarga penderita homozigot</li><li>• Putus sekolah</li><li>• Sukarelawan</li></ul>
1977-81	Diagnosis fetal tersedia hanya di luar negeri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wanita hamil</li><li>• Pasangan sebelum terjadinya kehamilan</li></ul>
1981-82	Diagnosis fetal tersedia di Cyprus	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wanita hamil</li><li>• Pasangan sebelum terjadi kehamilan</li></ul>
1983	Pengenalan sertifikat pranikah	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wanita hamil</li><li>• Pasangan pra-nikah</li><li>• Individu tanpa pasangan</li></ul>

Di Cyprus edukasi masyarakat dilakukan melalui media massa, sekolah dan lembaga swadaya masyarakat. Pelajaran tentang thalassemia diajarkan di sekolah dan departemen pendidikan memasukkannya dalam kurikulum sekolah menengah. Pihak gereja berpartisipasi dengan mensyaratkan adanya sertifikat pranikah yang menandai bahwa pasangan yang akan menikah telah melakukan skrining dan telah mendapat cukup informasi tentang thalassemia. Partisipasi masyarakat telah menjadi bagian yang integral dalam program ini. Organisasi perkumpulan pasien dan orangtua pasien dibentuk dan berperan serta dalam implementasi program, pengumpulan dana, membantu promosi dan edukasi di antaranya dengan menyelenggarakan pekan thalassemia serta saling memberi dukungan moral di antara keluarga pasien.

Di negara berkembang dengan sumber daya yang terbatas, salah satu kunci keberhasilan program pencegahan thalassemia adalah pelaksanaan program yang melibatkan sarana pelayanan primer untuk skrining dan konseling dengan pendekatan holistik melalui edukasi masyarakat, surveilans, dan perkembangan bentuk layanan untuk mengakomodasi kebutuhan populasi yang berisiko thalassemia dengan memperhatikan nilai sosio-etiko-legal setempat

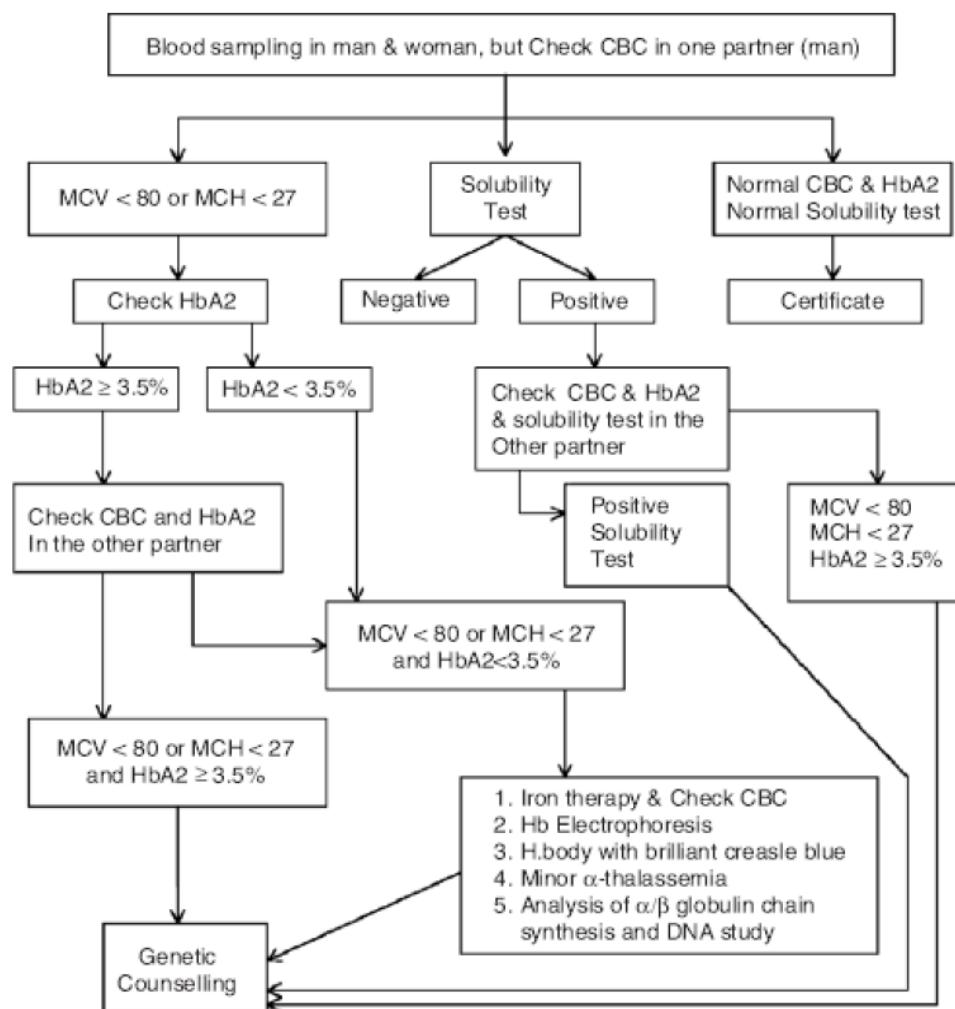
seperti yang dilakukan di Iran. Sejak tahun 1991, pencegahan penyakit tidak menular telah dimasukkan dalam program kesehatan primer dan departemen pengendalian penyakit tidak menular termasuk penyakit genetik telah dibentuk di bawah kementerian kesehatan dan pendidikan kedokteran. Lima tahun sejak program pencegahan dicanangkan tahun 1996, skrining yang disertai dengan konseling genetik telah dilakukan atas 2,7 juta pasangan dan mampu menjaring lebih dari 10.000 pasangan yang berisiko memiliki anak dengan thalassemia mayor. Pelaksanaan program ini mampu menurunkan kelahiran bayi dengan thalassemia mayor.

Dengan jumlah pasien thalassemia  $\beta$  mayor sekitar 20.000 orang, 3,75 juta karier, dan frekuensi karier yang bervariasi di berbagai wilayah (dapat mencapai 10% di beberapa propinsi), pemerintah Iran mewajibkan skrining thalassemia dalam pemeriksaan kesehatan pranikah (*premarital blood test*). Skrining dan konseling dilakukan di layanan kesehatan primer yang menyediakan layanan diagnostik genetik, konseling genetik dan surveilans. Tim konseling genetik di layanan primer terdiri dari dokter dan tenaga kesehatan tersedia di tiap kota. Sarana laboratorium milik swasta dan pemerintah diperlengkap untuk dapat mendeteksi dini thalassemia dengan protokol standar dan akreditasi nasional. Edukasi pada masyarakat dilakukan melalui pemberian informasi tentang thalassemia di sekolah menengah dan instansi militer.

Di Iran, tiap pasangan yang akan menikah harus menjalani skrining pranikah di laboratorium setempat. Nilai indeks eritrosit calon mempelai pria diperiksa terlebih dahulu, bila hasilnya mencurigakan, barulah calon mempelai wanita diperiksa. Bila keduanya mencurigakan, dilakukan pemeriksaan elektroforesis hemoglobin, dan bila positif karier maka dilakukan konseling genetik. Setelah mendapatkan konseling genetik, pasangan diberikan kebebasan untuk menentukan pilihan. Bila pasangan yang berisiko memilih untuk melanjutkan pernikahan, diagnosis pranatal menjadi opsi yang dapat dipilih selanjutnya sebelum memiliki anak. Apabila hasil konsepsi terdiagnosis thalassemia mayor, maka aborsi terapeutik

boleh dilakukan sebelum usia janin 16 minggu. Algoritma skrining thalassemia yang dikerjakan di Iran dapat dilihat pada gambar 2.

### Alur skrining thalassemia di Iran



Hasil dari program skrining meningkatkan deteksi prevalensi pasangan karier dari 3,0/1.000 menjadi 4,5/1.000 dan sampai tahun 2000, angka kelahiran bayi dengan thalassemia mayor telah turun sampai 30%.<sup>107</sup> Dengan menerapkan program skrining, prevalensi kelahiran bayi dengan thalassemia β homozigot menurun dari 0,253 untuk setiap 100 kelahiran di tahun 1995 menjadi 0,082 untuk setiap 100 kelahiran pada tahun 2004.

Di Thailand, dengan hampir 40% populasi potensial mengalami mutasi dan kelainan hemoglobin, program pencegahan thalassemia ditujukan untuk mengendalikan 3 kasus utama thalassemia berat yaitu Hb *Bart's hydrops fetalis*, thalassemia β mayor dan thalassemia β/HbE, dengan melakukan skrining karier, menawarkan diagnosis

pranatal pada janin yang berisiko dan memberikan pilihan aborsi terapeutik bagi janin yang terdiagnosis thalassemia mayor. Program pencegahan dan pengendalian thalassemia telah dicanangkan oleh kementerian kesehatan masyarakat bekerja sama dengan rumah sakit pendidikan dan *Thalassemia Foundation*. Kementerian kesehatan masyarakat telah membuat beberapa standar laboratorium, sesuai dengan tingkat layanan kesehatan sebagai berikut:

- a. Tingkat RS Komunitas: pemeriksaan darah lengkap, *osmotic fragility test*, dan *dichlorophenol indophenols (DCIP) precipitation test* (untuk skrining Hb E dan *unstable Hb*).
- b. Tingkat RS Propinsi: pemeriksaan darah lengkap, *osmotic fragility test*, DCIP *precipitation test*, dan Hb *typing* dengan elektroforesis.
- c. Tingkat RS Regional: pemeriksaan darah lengkap, *osmotic fragility test*, DCIP *precipitation test*, dan Hb *typing* dengan elektroforesis otomatis atau HPLC.

## 7. Target populasi

Target populasi yang akan di skrining:

- a. Anggota keluarga dari pasien thalassemia mayor, thalassemia intermedia, dan karier thalassemia (skrining retrospektif).  
Penelitian Ahmed dkk melibatkan 15 keluarga besar (*extended family*) dengan total 988 orang, dimana 10 keluarga (591 orang) memiliki riwayat anggota keluarga dengan thalassemia β dan kelainan hemoglobin, sementara 5 keluarga (397 orang, sebagai kontrol) tidak memiliki riwayat thalassemia. Dilaporkan bahwa 31% dari anggota keluarga yang diskriining pada kelompok studi ternyata terbukti karier thalassemia β dan kelainan hemoglobin lainnya dan 8% dari 214 pasangan suami istri kelompok ini merupakan karier ganda (kedua suami-istri karier). Skrining retrospektif ini terutama akan bermakna pada populasi yang biasa melakukan pernikahan dengan orang yang memiliki pertalian darah (*consanguineous marriage*).
- b. Ibu hamil dan pasangannya saat pemeriksaan antenatal (skrining antenatal).

Penelitian Ridolfi dkk tentang skrining thalassemia β pada 504 ibu hamil dengan usia gestasi kurang dari 14 minggu berhasil

menjaring 10 orang ibu hamil sebagai karier thalassemia β. Setelah dilakukan skrining yang sama terhadap suami dari ibu hamil tersebut kemudian ditemukan bahwa 1 orang karier, dan janin dari pasangan tersebut terdiagnosis thalassemia mayor.

- c. Pasangan yang berencana memiliki anak (skrining prakonsepsi).
- d. Pasangan yang akan menikah (skrining pramarital).
- e. Skrining massal untuk identifikasi karier.

#### **8. Analisis Biaya**

Angastiniotis dkk melaporkan biaya pencegahan thalassemia di Cyprus selama tahun 1984 yang melibatkan skrining terhadap 14.430 orang dan 183 kasus diagnosis pranatal berjumlah kira-kira sebesar US\$ 66.000. Sementara total biaya yang dibutuhkan untuk terapi pasien thalassemia mayor pada tahun yang sama adalah US\$ 420.300.

Penelitian Ginsberg dkk di Israel menyebutkan bahwa biaya yang dibutuhkan untuk terapi pasien thalassemia mayor selama hidupnya (asumsi usia harapan hidup 30 tahun) adalah sebesar US\$ 284.154 /orang. Biaya tersebut terdiri dari biaya transfusi (33,1%), biaya terapi kelasi besi (22,1%), dan sisanya (44,8%) adalah biaya untuk perawatan di rumah sakit, biaya rawat jalan, biaya operasi, biaya laboratorium, biaya jasa konsultasi dan biaya lainnya yang diperlukan, sesuai dengan standar prosedur dari rumah sakit setempat (*Sharai Zedek Medical Center* dan *Hadassah-Ein Kerem Hospital University*, Yerusalem). Sementara itu program skrining nasional diperkirakan sebesar US\$ 900.197 dan diharapkan dapat mencegah kelahiran bayi thalassemia mayor sebanyak 13,4 orang, atau sekitar US\$ 67.369/kelahiran. Rasio biaya yang dibutuhkan antara pengobatan dan pencegahan adalah 4.22:1, dimana pencegahan thalassemia lebih *cost-effective* dibanding pengobatan.

#### **9. Implikasi Skrining terhadap psikososial, etikolegal, dan agama**

##### **Implikasi psikososial**

Implikasi skrining thalassemia terhadap kondisi psikososial dapat berakibat negatif bila tidak disertai edukasi yang baik, sehingga edukasi masyarakat merupakan langkah awal dalam program

pencegahan thalassemia. Tanpa diawali edukasi masyarakat yang optimal, skrining thalassemia akan menimbulkan keresahan di masyarakat yang mengakibatkan stigmatisasi terhadap karier atau pasien dan berlanjut pada adanya diskriminasi dalam mendapat pekerjaan serta asuransi kesehatan, seperti yang pernah terjadi di Amerika Serikat dengan mewajibkan skrining terhadap penyakit sel sabit.

Konseling pada individu dan pasangan yang mengidap thalassemia (karier, intermedia atau mayor) sangat penting karena adanya implikasi moral dan psikologis ketika pasangan karier dihadapkan pada beberapa opsi reproduksi. Pilihan yang tersedia tidak mudah dan mungkin tiap pasangan memiliki pilihan yang berbeda-beda. Tanggung jawab utama seorang konselor adalah memberikan informasi yang akurat dan komprehensif sehingga memungkinkan pasangan karier menentukan pilihan yang paling mungkin mereka jalani sesuai kondisi masing-masing seperti Tabel 4 berikut ini :

**Tabel 5. Kemungkinan pilihan yang diambil karier thalassemia**

Saat diketahui karier	Pilihan yang mungkin diambil
Sebelum menikah (jarang terjadi)	1. Tidak menikah (jarang dipilih) 2. Menghindari pernikahan dengan pasangan yang karier (sangat jarang) 3. Memilih pasangan seperti biasa (paling sering dipilih)
Sesudah menikah (lebih sering terjadi)	4. Memutuskan untuk tidak mempunyai anak (sering dipilih pada kasus berat dimana diagnosis pranatal mustahil dilakukan) 5. Mengambil risiko tetap memiliki anak (paling sering dipilih) 6. Melakukan diagnosis pranatal (paling sering dipilih) 7. Melakukan inseminasi buatan dengan bantuan donor ( <i>AID : Artificial Insemination by Donor</i> ; sangat jarang dipilih) atau bentuk prosedur reproduksi bantuan lainnya. 8. Memilih berpisah dan mengganti pasangan (sangat jarang dipilih)
Sesudah kelahiran anak dengan thalassemia	Sama dengan pilihan 1-8 diatas, disertai dengan kondisi : 9. Menerima keadaan dan merawat anak dengan thalassemia (sering terjadi) 10. Menerima keadaan anak namun menolak penatalaksanaan selanjutnya (kadang terjadi) 11. Menolak keadaan anak (dapat terjadi)

### **Implikasi terhadap jasa asuransi**

Di Iran, pemerintah membiayai perencanaan program, edukasi, konseling dan surveilans, sementara biaya skrining (sekitar \$5), ditanggung oleh pasangan yang akan menikah. Asuransi kesehatan milik pemerintah menanggung biaya pemeriksaan DNA dan diagnosis

pranatal. Sekitar 90% populasi memiliki asuransi dan yang tidak memiliki asuransi dibantu oleh pemerintah. Swadana untuk skrining dimungkinkan karena pasangan yang akan menikah menginginkan keluarga yang sehat dan telah dipersiapkan untuk berbagai pendanaan terkait pernikahan, sementara pihak asuransi bersedia menanggung biaya pemeriksaan karena dengan begitu mereka dapat terbebas dari pembiayaan yang lebih besar.

### **Implikasi etikolegal dan agama**

Pengetahuan atas status karier bagi individu atau pasangan yang akan/telah menikah dan ingin mempunyai anak bisa menjadi begitu penting. Informasi atas status karier seseorang/ pasangan ini memungkinkan tenaga kesehatan atau ahli hematologi untuk menginformasikan beberapa pilihan reproduksi seperti menjalani diagnosis pranatal, mengakhiri kehamilan pada janin yang dicurigai mengidap thalassemia mayor, atau mungkin melakukan bayi tabung dengan kombinasi diagnosis genetik preimplantasi.

Masalah etiko-legal dan agama di beberapa negara terkait dengan program pencegahan thalassemia, terutama berhubungan dengan diagnosis pranatal dan tindak lanjutnya. Di Pakistan, tindakan diagnosis pranatal untuk skrining thalassemia  $\beta$  pertama kali diperkenalkan pada bulan Mei 1994. Ulama setempat memfatwakan bahwa pengakhiran kehamilan pada janin yang terdiagnosis thalassemia mayor diizinkan sebelum usia 120 hari (usia gestasi 17 minggu).

Pengalaman program pencegahan di Iran menunjukkan efektivitas program skrining yang didukung oleh penyesuaian kebijakan berdasarkan aspirasi populasi yang diskriptif. Ketika skrining pasangan pranikah digulirkan pada tahun 1997, pengakhiran kehamilan dilarang, sehingga pasangan yang akan menikah hanya mempunyai pilihan yang terbatas yaitu tetap melanjutkan kehamilan, menunda pernikahan atau menunda memiliki anak, atau memutuskan hubungan/bercerai dan mencari pasangan lain. Hal tersebut menimbulkan dilema dan akhirnya mendorong adanya diskusi di kalangan ulama yang kemudian memfatwakan izin untuk

melakukan pengakhiran kehamilan sebelum usia gestasi 15-16 minggu dihitung dari waktu haid terakhir, bila janin yang dikandung terdiagnosis thalassemia mayor.

**BAB III**  
**KESIMPULAN**

Thalassemia merupakan penyakit kronik yang memerlukan tata laksana komprehensif. Upaya diagnosis, tata laksana transfusi, kelasi besi, pemantauan dan manajemen komplikasi, pemantauan tumbuh kembang, dan upaya konseling serta skrining karier merupakan satu kesatuan dalam penatalaksanaan pasien dengan thalassemia mayor. PNPK ini diharapkan dapat menjadi dasar rekomendasi bagi fasilitas kesehatan primer sampai dengan tersier di Indonesia.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK