



Seorang penderita anemia berat dengan kemungkinan talasemia-minor kombinasi hemoglobin e



Andi Manaek Hatimbulan Panjaitan, Ketut Suega.
*Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*
email: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Talasemia- disebabkan oleh penurunan sintesis rantai beta dari globin. Hemoglobin E adalah salah satu bentuk hemoglobinopati yang asam amino glutamatnya digantikan oleh asam amino lisin pada posisi 26 rantai globin . Kami melaporkan pasien lelaki 26 tahun dengan keluhan lemas badan. Pada pemeriksaan didapatkan anemia berat hipokromik mikrositer, splenomegali, kardiomegali, dan peningkatan kadar HbA2 dan HbF. Dalam perawatan, pasien diberikan transfusi PRC 1 kolf perhari sampai Hb >10 g/dl. Pembuktian hemoglobin E dengan analisis DNA metode PCR tidak dikerjakan karena biaya. Keluhan lemas badan teratasi dengan transfusi PRC. Pasien ini akan mengalami banyak transfusi darah dengan akibat kelebihan besi pada organ-organ tubuh.[**MEDICINA. 2016;47(3):58-62**]

Kata kunci: talasemia- , hemoglobin E, anemia berat

Abstract

Thalassemia is caused by decreasing synthesis of beta globin chains. Hemoglobin E is one of hemoglobinopathies which glutamic amino acid was replaced by lysine amino acid at 26 globin chain position. We reported a male patient 26 years old with complaints of weakness. On physical examination we found severe anemia, hipocromic microciter, splenomegaly, cardiomegaly, and increasing the level of HbA2 and HbF. During treatment, patient has got PRC transfusion one bag a day until Hb >10 g/dl. For proving hemoglobin E with DNA analysis and PCR has not be done due to financial problem. The weakness improved by PRC transfusion. This patient will receive a lot of blood transfusion with its complication is iron overload in the body.[**MEDICINA. 2016;47(3):58-62**]

Keywords: talasemia- , hemoglobin E, severe anemia

Pendahuluan

Talasemia adalah suatu kelainan genetik yang sangat beraneka ragam yang ditandai oleh penurunan sintesis rantai alfa atau beta dari globin. Talasemia- disebabkan karena penurunan sintesis rantai beta dari globin. Hemoglobinopati adalah suatu kelainan genetik yang ditandai oleh perubahan struktur rangkaian asam amino rantai globin tertentu. Hemoglobin E adalah salah satu bentuk hemoglobinopati yang posisi asam amino glutamatnya digantikan oleh asam amino lisin pada posisi 26 rantai globin .¹⁻³

Dilihat dari distribusi geografiknya maka talasemia- banyak dijumpai di Mediterania, Timur Tengah, India/Pakistan, dan Asia. Di Siprus dan Yunani lebih banyak dijumpai varian beta heterozigot, sedangkan di Asia Tenggara lebih banyak varian homozigot. Italia: 10%, Yunani: 5-10%, Cina: 2%, India: 1-5%, Negro: 1%, Asia Tenggara: 5%. Jika dilukiskan dalam

peta dunia, seolah-olah membentuk sebuah sabuk (*thalassemic belt*), Indonesia termasuk di dalamnya. Talasemia- sering dijumpai di Asia Tenggara, lebih sering dari talasemia- . Pada hemoglobin E, distribusi geografiknya sering dijumpai di daerah Asia Tenggara.^{1,2}

Gambaran klinis talasemia- minor bisa tidak memberikan gejala (asimtomatik), begitu juga keadaan hemoglobin E, tampilan klinis normal, tetapi pada kasus ini tampilan klinis pasien dengan keadaan anemi yang berat, oleh sebab itu kasus ini diangkat karena angka kejadian yang sangat jarang.⁴⁻⁶ Berikut kami laporkan sebuah kasus sebagai berikut.

Ilustrasi kasus

Seorang lelaki berinisial INS, berusia 26 tahun, datang ke UGD Interna RSUP Sanglah Denpasar pada tanggal 27 Mei 2010 dengan keluhan utama lemas badan.

Pasien mengeluh lemas badan sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Lemas dirasakan pada seluruh tubuh dan timbul terus menerus sepanjang hari dan tidak hilang dengan mengkonsumsi makanan, minuman, maupun istirahat yang cukup. Pasien juga mengeluh panas dingin yang timbul perlahan tanpa disertai batuk dan sakit yang lain di sekitar tubuh sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit dan telah menghilang setelah berobat ke dokter, namun pasien tidak mengetahui obat apa yang diberikan oleh dokter tersebut. Pasien mengaku buang air kecil dan besar lancar. Pasien adalah rujukan dari sebuah Rumah Sakit Umum Daerah dengan diagnosis anemia gravis. Pasien dan keluarga mempunyai riwayat penyakit hati. Riwayat penyakit darah sebelumnya pada pasien maupun keluarga disangkal. Sehari-hari pasien bekerja sebagai petani.

Pada pemeriksaan fisis, didapatkan kesan umum sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 100/60 mmHg, laju nadi 88 kali permenit regular dengan isi cukup, laju napas 18 kali permenit, suhu aksila 37°C. Pemeriksaan mata didapatkan kesan anemis dan ikterus. Pemeriksaan telinga hidung dan tenggorok (THT), dalam batas normal. Pemeriksaan leher didapatkan JVP= PR + 2 cm H₂O. Pemeriksaan toraks didapatkan batas kiri jantung melebar 2 cm dari garis mid klavikula kiri dengan suara jantung 1 dan 2 reguler, terdengar murmur sistolik. Suara napas vesikuler kanan dan kiri, tidak didapatkan ronki maupun *wheezing*. Pemeriksaan abdomen didapatkan perut tampak membesar, limpa teraba di *schufner* 4. Pemeriksaan ekstremitas didapatkan akril hangat dan tidak ada udem.

Pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan dengan irama sinus 80 kali permenit, normal aksis, *ST-T change* (-), dengan kesimpulan irama sinus normal. Pemeriksaan radiologi toraks AP didapatkan dengan jantung: CTR 64,9% pinggang (-), paru: infiltrat (-), sinus pleura dan diafragma normal, dengan kesimpulan kardiomegali. Pemeriksaan laboratorium didapatkan pemeriksaan darah lengkap dengan WBC $5,66 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan neutrofil $3,68 \times 10^3/\mu\text{L}$, limfosit $1,54 \times 10^3/\mu\text{L}$, monosit $0,299 \times 10^3/\mu\text{L}$, eosinofil $0,048 \times 10^3/\mu\text{L}$, basofil $0,097 \times 10^3/\mu\text{L}$. Hb 2,82g/dl, Hct 8,86, RDW 36,5, MCV 54,4, MCH 17,3, MCHC 31,8, dan platelet $323 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Pemeriksaan kimia darah didapatkan dengan bilirubin total 1,454, bilirubin indirek 1,013 mg/dL, bilirubin direk 0,441 mg/dL, AST 24,94 IU, ALT 20,07 IU, albumin 3,135, globulin 3,90, protein total 7,036, BUN 12,34, kreatinin 1,125, Na 137,2, K 3,59, Fe 68,62, TIBC 121,60, feritin 273,9, retikulosit 0,6%. Darah tepi menunjukkan gambaran mikrositik hipokrom, anisopoikilositosis, sel target, *tear drop cell*, dan fragmentosit.

Berdasarkan data tersebut pasien didiagnosis dengan anemia berat hipokromik mikrositer *et causa* suspek talasemia dan observasi kardiomegali *et causa* suspek penyakit jantung anemia/suspek mitral regurgitasi, trikuspid regurgitasi Fc II. Pasien dirawat inap dan diberikan terapi O₂ 2-4 liter permenit kanul hidung, infus NaCl 0,9% 8 tetes permenit, transfusi PRC 1 kolf perhari sampai Hb >10 g/dl. Pasien juga dikonsulkan ke Bagian Kardiologi.

Perawatan hari ke-2 pasien masih merasakan lemas. Pasien dengan kesan sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, laju nadi 84 kali permenit, laju napas 20 kali permenit, dan suhu aksila 37°C. Pemeriksaan mata didapatkan kesan anemis dan ikterus. Pemeriksaan toraks didapatkan batas kiri jantung melebar 2 cm dari garis *mid clavacula* kiri dengan suara jantung 1 dan 2 reguler, terdengar murmur sistolik. Pemeriksaan abdomen didapatkan perut tampak membesar, limpa teraba di *Shufner* 4. Pasien diberikan terapi O₂ 2-4 liter permenit kanul hidung, infus NaCl 0,9% 8 tetes permenit, transfusi PRC 1 kolf perhari sampai Hb >10g/dl. Jawaban konsul dari Bagian Kardiologi, pasien didiagnosis dengan observasi kardiomegali *et causa* suspek penyakit jantung anemia/suspek mitral regurgitasi, trikuspid regurgitasi Fc II. Bagian Kardiologi menyarankan untuk premedikasi transfusi PRC dengan furosemide 1 ampul intravena di pertengahan transfusi dan menyarankan untuk pemeriksaan ekokardiografi. Pasien juga dilakukan pemeriksaan *high performance liquid chromatograf* (HPLC) di Laboratorium Prodia.

Perawatan hari ke-8 pasien sudah tidak merasakan lemas. Pasien dengan kesan sakit ringan, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/80mmHg, laju nadi 84 kali permenit, laju napas 22 kali permenit, dan suhu aksila 36,8°C. Pemeriksaan abdomen didapatkan perut tampak

membesar, limpa teraba di Shufner 4. Pemeriksaan laboratorium didapatkan pemeriksaan darah lengkap dengan WBC $6,82 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan neutrofil $4,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, limfosit $1,52 \times 10^3/\mu\text{L}$, monosit $0,48 \times 10^3/\mu\text{L}$, eosinofil $0,47 \times 10^3/\mu\text{L}$, basofil $0,04 \times 10^3/\mu\text{L}$. Hb $10,1 \text{g/dL}$, Hct 32,1%, RDW 23,7, dan platelet $149 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada pemeriksaan HPLC didapatkan kadar HbA₂ 3,6%, kadar HbF 2,7%. Berdasarkan data tersebut pasien dipulangkan dengan diagnosis talasemia- minor kemungkinan kombinasi dengan hemoglobin E.

Diskusi

Sebaran talasemia- minor tersebar luas dari Eropa Selatan-Mediterranean, Timur Tengah, dan Afrika sampai dengan Asia Selatan, Asia Timur, Asia Tenggara. Pada hemoglobin E, mutasi ini banyak dijumpai di Asia Tenggara.⁷⁻⁹

Pada kasus ini, pasien termasuk dalam populasi yang tinggal dalam lingkup Asia Tenggara yang terdapat kasus talasemia- minor maupun hemoglobin E atau keduanya. Talasemia- minor dan hemoglobin E merupakan sindrom kelainan yang diwariskan dan masuk ke dalam kelompok hemoglobinopati, yakni kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam atau dekat gen globin.^{2,7} Pada kasus ini, pasien merupakan anak ketujuh dari delapan saudara kandung. Ayah pasien dikatakan meninggal karena sakit *liver*. Kakak pertama pasien, lelaki juga meninggal karena sakit *liver*. Kakak nomor lima, lelaki, meninggal dalam kandungan, sedangkan kakak nomor enam, lelaki, meninggal pada waktu usia balita. Pasien pada waktu duduk di bangku Sekolah Menengah Pertama (SMP) dikatakan mempunyai riwayat sakit *liver* dengan lama sakit selama 1 bulan dan 6 hari sekali pergi ke dokter. Anemia pada talasemia- minor biasanya tidak muncul, atau timbul anemia ringan. Kadar hemoglobin berkisar antara 10-13g/dl. Begitu juga dengan hemoglobin E, tidak terdapat anemia kecuali kasusnya bersamaan dengan talasemia- minor, anemia dapat timbul sampai keadaan anemia yang berat.⁹⁻¹³

Pada pasien, dari pemeriksaan laboratorium ditemukan kadar hemoglobin menunjukkan anemia berat (2,82g/dL). Dalam

hal ini, pasien didiagnosis dengan talasemia- minor kemungkinan kombinasi dengan hemoglobin E. Pada pembuktian penegakkan diagnosis tersebut perlu dilakukan pemeriksaan analisis DNA dengan PCR, tetapi karena keterbatasan biaya, pemeriksaan tersebut tidak dapat dilakukan. Darah tepi menunjukkan gambaran mikrositik hipokrom, poikilositosis, sel target, dan eliptosit, termasuk kemungkinan ditemukannya peningkatan eritrosit *stippled*. Talasemia- minor umumnya memiliki kadar HbA₂ tinggi (antara 3,5-8%) dan kadar HbF tinggi (antara 1-5%). Nilai MCV dan MCH biasanya berkurang, dan nilai retikulosit biasanya meningkat. Pada talasemia- minor, RDW meningkat, disertai peningkatan kadar HbA₂ dan HbF.⁹⁻¹⁵ Darah tepi pasien ini menunjukkan gambaran mikrositik hipokrom, anisopoikilositosis, sel target, *tear drop cell*, fragmentosit. Pada pemeriksaan HPLC didapatkan kadar HbA₂ 3,6% (meningkat), kadar HbF 2,7% (meningkat), dengan nilai MCV 54,4 (rendah), MCH 17,3 (rendah), kadar retikulosit normal (0,6%) dan RDW meningkat (36,5). Mengenai data ini, diagnosis kemungkinan talasemia- minor kombinasi hemoglobin E memerlukan pemeriksaan analisis DNA dengan PCR, tetapi pada kasus ini pemeriksaan tersebut tidak dikerjakan karena alasan biaya. Pada kasus talasemia- minor kombinasi hemoglobin E, hemolisis dan eritropoesis inefektif secara bersama-sama menyebabkan anemia berat. Pada sumsum tulang, eritropoesis inefektif ini disebabkan karena deposisi berlebihan rantai globin alfa pada prekursor eritroid sehingga mempercepat apoptosis 15 kali pada keadaan polikromatofilik dan orthokromik sehingga dapat menimbulkan deformitas tulang seperti penonjolan tulang di muka (*talasemia face*), penonjolan tulang rusuk dada, dan tulang-tulang lainnya sehingga sangat rawan terjadinya patah tulang.⁹

Pada anamnesis, pasien datang dengan keluhan lemah. Pada pemeriksaan fisis didapatkan konjungtiva kesan anemis, sklera ikterik, dan pada pemeriksaan tulang muka didapatkan ada penonjolan sedikit pada tulang muka, yang mendukung suatu kasus talasemia- minor kombinasi hemoglobin E. Pada pemeriksaan kimia darah didapatkan bilirubin total 1,454 mg/dL, bilirubin indirek 1,013

mg/dL, dan bilirubin direk 0,441 mg/dL yang berarti terjadi peningkatan kadar bilirubin indirek yang mendukung timbulnya proses hemolisis pada kasus talasemia- minor kemungkinan kombinasi dengan hemoglobin E.

Besi dideposit 800-1500mg pada hati, limpa, dan sumsum tulang. Pada keadaan yang berlebihan (*hemokromatosis*) dapat menimbulkan efek toksik di hati, jantung, pankreas, kelenjar hipofise, sendi, dan kulit, dengan manifestasi klinis seperti infeksi yang terus menerus, penyakit hati, pigmentasi kulit, diabetes melitus, artropati, kardiomiopati, dan impotensi. Dapat juga terjadi sirosis hepatis dan *hepato cellular carcinoma* (HCC). Dalam hal ini, terapi *chelating agent* dan plebotomi bisa dilakukan.^{16,17}

Hemosiderosis yang disebabkan oleh karena akumulasi besi pada jaringan seperti hati dan otot jantung adalah penyebab kematian yang fatal pada talasemia. Hal ini terjadi karena absorpsi besi yang tinggi pada usus. Pada beberapa penelitian, didapatkan korelasi positif antara keadaan hemosiderosis dengan kadar feritin serum ($r=0,818$, $P=0,006$). Pada beberapa penelitian yang lain, *grading* hemosiderosis ditetapkan secara morfologi melalui penemuan biopsi hati yang berhubungan dengan hati hemosiderosis. Kadar serum feritin juga direkomendasi sebagai tindak lanjut pada pasien-pasien yang mendapat terapi *chelating*. Selain feritin serum, tes non-invasif lain seperti tomografi, *skin iron x-ray spectrometry* atau MRI biasanya digunakan pada pasien-pasien talasemia. Tidak ada korelasi positif antara umur dengan *grading* hemosiderosis, tetapi pasien-pasien dengan splenektomi yang dini sangat mungkin mempunyai timbunan besi di hati.¹⁶

Pada pemeriksaan fisis pasien ini, tidak ditemukan tanda-tanda hemosiderosis pada organ-organ seperti hati dan jantung. Dari data laboratorium didapatkan kadar besi serum normal (68,62), kadar TIBC menurun (121,6), kadar feritin juga normal (273,9) sebelum dilakukan transfusi. Setelah dilakukan transfusi, pasien ini tidak diperiksa kembali kadar besi serum, TIBC, dan feritinya. *Chelating agent* tidak diberikan karena kadar besi serum normal, dan kadar ferritin sedikit meningkat.

Ringkasan

Telah dilaporkan satu kasus talasemia-minor curiga kombinasi hemoglobin E yang mengalami anemia berat. Anemia berat timbul karena kombinasi talasemia- minor dengan hemoglobin E. Pasien juga dengan riwayat orangtua (ayahnya) dan saudaranya yang meninggal karena sakit *liver*, kemungkinan diduga karena kasus talasemia- minor atau dengan kombinasi hemoglobin E. Pada pemeriksaan fisis terdapat penonjolan sedikit pada tulang muka karena eritrosis inefektif sumsum tulang, splenomegali sebagai reaksi eritropoesis ekstrasmedular. Pada hasil laboratorium didapatkan Hb yang sangat rendah, kadar MCV dan MCH rendah, RDW meningkat. Pada darah tepi menunjukkan gambaran mikrositik hipokrom, anisopoikilositosis, sel target, *tear drop* sel, fragmentosit. Pada hasil *HPLC* didapatkan HbA2 meningkat, HbF meningkat. Kadar besi masih normal, dengan kadar TIBC rendah dan kadar feritin sudah mulai naik. Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan analisis DNA karena alasan biaya. *Chelating agent* tidak diberikan karena kadar besi masih normal. Pasien ini akan mengalami banyak tranfusi darah sehingga akan terjadi kelebihan besi pada organ-organ tubuh.

Daftar pustaka

1. Bakta IM. Anemia Hemolitik. Dalam: Bakta IM, penyunting. Hematologi Klinik Ringkas. Cetakan I. Jakarta: EGC; 2007. h. 89-96.
2. Atmakusuma D. Talasemia: Manifestasi Klinis, Pendekatan Diagnosis, dan Talasemia Intermedia. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-5. Jakarta: InternaPublishing; 2009. h. 1387-93.
3. Benz EJ. Hemoglobinopathies. Dalam: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, penyunting. Principles of Internal Medicine. Edisi ke-16. New York: McGraw-Hill; 2005. h. 593-601.
4. Borgna C, Pignatti, Galanello R. Talasemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. Dalam:

- Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Glader B, penyunting. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Edisi ke-11. New York: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003. h. 2691-6.
5. Atmakusuma D, Setyaningsih I. Dasar Dasar Talasemia: Salah Satu Jenis Hemoglobinopati. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-5. Jakarta: InternaPublishing; 2009. h. 1379-86.
 6. Bain JB, Gupta R. A-Z of Hematology. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2003. h. 43-50
 7. Mujawar Q, Ukkali S, Malagi NN, Thobbi AN. Haemoglobin e + -thalassaemia. *Al Ameen J Med Sci*. 2009;2(1):82-4.
 8. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Talasemia. Dalam: Hillman RS, Ault KA, Rinder HM, penyunting. *Hematology in Clinical Practice*. Edisi ke-4. Portland: McGraw-Hill; 2005. h. 66-74.
 9. Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Disorders of Globin Synthesis: The Talasemias: Overview. Dalam: Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kaushansky K, Kipps TO, penyunting. *Williams Hematology*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill; 2007. 46
 10. Rodgers GP, Young N. Hemolytic Anemia Talasemias and Sickle Cell Disease. Dalam: Rodgers G, Young N, penyunting. *Handbook of Clinical Hematology*. Edisi ke-1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. h. 36-42.
 11. Waterbury L. Anemia dengan MCV Rendah. Dalam: Waterbury L, penyunting. *Buku Saku Hematologi*. Edisi ke-3. Jakarta: EGC; 2001. h. 19-23.
 12. Weatherall JD. The Hereditary Anaemias. Dalam: Provan D, penyunting. *ABC of Clinical Haematology*. Edisi ke-2. London: BMJ Publishing; 2003. h. 18-20.
 13. Wild B, Bain BJ. Thalassaemia Syndromes. Dalam: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, penyunting. *Practical Haematology*. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier; 2006. h. 275.
 14. Hatton C, Wickramasinghe SN, Hughes-Jones NC. Haemolytic Anaemias. Dalam: Hatton C, Wickramasinghe SN, Hughes-Jones NC, penyunting. *Haematology*. Edisi ke-7. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2004. h. 48-50.
 15. Butler C. Cardiac Issues in Thalassemia [diakses 12 Maret 2011]. Diunduh dari: URL: [http:// www.cooleysanemia.org](http://www.cooleysanemia.org)
 16. Kocak R, Baslamisli F, Tunali N, Alparslan NZ. The Liver Hemosiderosis In Beta-Thalassemia Intermedia And Hemoglobin H Disease. *Journal of Islamic Academy of Sciences*. 1993;6(1):42-5.
 17. Buljubasic D, Ladenhauser-Palijan T, Debeljak Z. Homozygous form of hereditary hemochromatosis in a patient with beta-thalassemia minor: case report. *Biochemia Medica*. 2009;19(2):199-205.
 18. Rund D, Rachmilewitz E. -thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1135-46.