

ARTIKEL PENELITIAN

Pentingnya Mempertahankan Kadar Hemoglobin Pra-Transfusi Tinggi pada Pasien Thalassemia Mayor

Pustika Amalia Wahidiyat*, Stephen Diah Iskandar

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

*Corresponding author: pa.wahidiyat@gmail.com
Disetujui 13 Desember 2018
DOI: 10.23886/ejki.6.10142.

Abstrak

Pasien thalassemia yang tidak mendapat transfusi adekuat berisiko mengalami splenomegali dan gangguan pertumbuhan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara hemoglobin (Hb) pra-transfusi dengan ukuran limpa dan tinggi badan anak, serta hubungan ukuran limpa dengan risiko neutropenia dan trombositopenia. Penelitian ini merupakan studi retrospektif pada 171 anak thalassemia mayor yang belum displenektomi. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta menggunakan data satu tahun terakhir (2017-2018). Rerata Hb pra-transfusi, neutrofil, dan trombosit diukur selama satu tahun. Rerata Hb pra-transfusi dikategorikan menjadi tinggi (Hb ≥ 9 g/dL) dan rendah (Hb < 9 g/dL). Hasil penelitian menunjukkan bahwa antara kelompok rerata Hb pra-transfusi tinggi dan rendah terdapat perbedaan ukuran limpa yang signifikan ($p=0,003$), tetapi perbedaan jumlah angka stunted (pendek) tidak signifikan. Splenomegali sedang-masif (ukuran limpa lebih besar dari Schuffner 2) meningkatkan risiko trombositopenia (OR 9,40; $p<0,0001$), tetapi tidak dengan neutropenia ($p=0,477$). Disimpulkan bahwa mempertahankan Hb pra-transfusi ≥ 9 g/dL sangat bermanfaat karena dapat mencegah timbulnya berbagai komplikasi yang mungkin muncul pada anak dengan thalassemia mayor.

Kata kunci: anak; thalassemia mayor; hemoglobin pra-transfusi; splenomegali; pendek.

The Importance of Maintaining High Pre-Transfusion Hemoglobin Level in Thalassemia Major Patients

Abstract

Thalassemia patients who do not receive adequate transfusion are at risk of splenomegaly and growth impairment. This study was conducted to evaluate the relation between pre-transfusion hemoglobin (Hb) level with spleen size and body height, also the relation between spleen size and the risk of neutropenia and thrombocytopenia. This was a retrospective study involving 171 non-splenectomized children with thalassemia major. The study was conducted in Dr Cipto Mangunkusumo National Hospital, Jakarta and used data from the past year (2017-2018). Mean pre-transfusion Hb level, neutrophil and thrombocyte count was measured for one year. Mean pre-transfusion Hb level was divided into high (Hb ≥ 9 g/dL) and low (Hb < 9 g/dL). The results showed significant difference of spleen size between subject with high and low pre-transfusion Hb level, but not for the prevalence of stunted. Moderate to massive splenomegaly (spleen size greater than Schuffner 2) increases risk of thrombocytopenia (OR 9.40, $p<0.0001$), but not for neutropenia ($p=0.477$). Therefore, it is concluded that maintaining high pre-transfusion Hb level ≥ 9 g/dL brings many benefits because it prevents the occurrence of complications in children with thalassemia major.

Key words: children; thalassemia major; pre-transfusion hemoglobin; splenomegaly; stunted.

Pendahuluan

Thalassemia merupakan salah satu penyakit genetik terbanyak yang ditandai dengan penurunan atau tidak diproduksinya rantai globin.¹ Secara klinis, pasien dikategorikan sebagai thalassemia mayor jika memerlukan transfusi darah rutin seumur hidup untuk mengatasi anemia. Dampak utama transfusi darah rutin adalah kelebihan besi dalam tubuh yang harus dikeluarkan dengan bantuan obat kelasi besi.²

Panduan *Thalassemia International Federation* (TIF) menyarankan agar pemberian transfusi rutin pada pasien thalassemia mayor harus mampu mempertahankan kadar hemoglobin (Hb) pra-transfusi di atas 9-10,5 g/dL. Nilai Hb pra-transfusi dapat menekan eritropoiesis inefektif, tanpa meningkatkan risiko akumulasi besi dalam tubuh.³

Eritropoiesis inefektif dalam jangka panjang dapat menyebabkan splenomegali. Selain itu, dibandingkan dengan orang normal, pasien thalassemia lebih berisiko mengalami infeksi dan perdarahan melalui berbagai mekanisme.^{4,5}

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi hubungan rerata Hb pra-transfusi dengan ukuran limpa dan tinggi badan anak. Selain itu, juga untuk menilai dampak ukuran limpa terhadap kejadian neutropenia dan trombositopenia, mengingat komplikasi tersebut dapat memperburuk kondisi anak dengan thalassemia.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode retrospektif, dengan mengumpulkan data selama satu tahun terakhir (2017-2018). Subyek merupakan anak dengan thalassemia mayor yang rutin menjalani transfusi darah di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. Kriteria inklusi perekrutan subyek adalah anak yang belum pernah menjalani prosedur splenektomi dan tidak sedang dalam pengobatan yang menyebabkan supresi sumsum tulang.

Data pemeriksaan fisik yang diambil adalah ukuran limpa dan tinggi badan. Ukuran limpa dinilai menggunakan Schuffner; merupakan garis *imager* yang menghubungkan batas bawah arkus kosta kiri dengan spina iliaka anterior superior (SIAS) kanan. Schuffner 4 berlokasi di umbilicus, sedangkan Schuffner 8 berlokasi di SIAS kanan.

Splenomegali dibagi menjadi: 1) splenomegali sedang-masif (ukuran limpa lebih besar dari Schuffner 2), 2) tanpa splenomegali-splenomegali ringan (ukuran limpa lebih kecil dari Schuffner 2). Penilaian *stunted* (pendek) dilakukan menggunakan kurva tinggi badan menurut umur (TB/U) WHO untuk anak usia <5 tahun dan CDC untuk anak usia ≥5 tahun).

Data laboratorium pra-transfusi selama 1 tahun terakhir dikumpulkan untuk melihat nilai rerata

Hb pra-transfusi, rerata jumlah neutrofil absolut (persentase neutrofil dikalikan dengan jumlah leukosit), dan rerata jumlah trombosit. Rerata Hb pra-transfusi dikelompokkan menjadi tinggi jika Hb ≥9 g/dL dan rendah jika Hb <9 g/dL. Subyek dikatakan mengalami neutropenia jika jumlah neutrofil absolut <1500/μL dan trombositopenia jika jumlah trombosit <150000/μL.

Analisis data menggunakan program SPSS 20.0 (IBM, Chicago, IL, Amerika Serikat). Uji statistik menggunakan uji *chi square* dengan alternatif uji Fisher.

Hasil

Sebanyak 171 subyek thalassemia mayor diikutsertakan dalam penelitian ini. Median usia subyek 13 tahun, dengan usia termuda 2 tahun. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah subyek laki-laki dan perempuan. Diagnosis subyek umumnya thalassemia-β (50,9%) dan thalassemia-β/HbE (46,8%). Kelasi besi yang paling banyak digunakan adalah deferipron (DFP), baik dalam bentuk pengobatan tunggal atau kombinasi dengan deferasiroks (DFX). Subyek penelitian ini rutin menjalani transfusi darah, per 2 minggu (39,8%), per 3 minggu (29,8%), atau per bulan (26,9%). Dengan frekuensi transfusi tersebut, median Hb pre-transfusi 8,5 g/dL. (Tabel

Tabel 1. Data Demografik Subyek Penelitian

Variabel	Nilai
Usia (tahun), median (min-maks)	13 (2-17)
Jenis kelamin, n(%)	
Laki-laki	85 (49,7)
Perempuan	86 (50,3)
Diagnosis, n(%)	
Thalassemia-α	4 (2,3)
Thalassemia-β	87 (50,9)
Thalassemia-β/HbE	80 (46,8)
Jenis kelasi, n(%)	
Monoterapi	0
DFO	112 (65,5)
DFP	15 (8,8)
DFX	
Kombinasi	
DFO+DFP	12 (7,0)
DFO+DFX	4 (2,3)
DFP+DFX	28 (16,4)
Frekuensi transfusi, n(%)	
1x/minggu	3 (1,8)
1x/2 minggu	68 (39,8)
1x/3 minggu	51 (29,8)
1x/bulan	46 (26,9)
<1x/bulan	3 (1,8)
Hb pra-transfusi (g/dL), median (min-maks)	8,5 (5,9-10,5)

Tabel 2 menunjukkan nilai rerata Hb pra-transfusi selama satu tahun berhubungan erat dengan ukuran limpa. Subyek dengan rerata Hb pra-transfusi rendah lebih berisiko mengalami splenomegali sedang-masif (ukuran limpa lebih besar dari Schuffner 2) (OR 4,02; 95%CI: 1,58-10,19). Jika dilihat dari pertumbuhan linier, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok

subyek dengan rerata Hb pra-transfusi tinggi dan rendah.

Tabel 3 menunjukkan ukuran limpa tidak memengaruhi kejadian neutropenia, tetapi berhubungan erat dengan kejadian trombositopenia. Subyek dengan ukuran limpa lebih besar dari Schuffner 2, berisiko 9 kali lipat untuk mengalami trombositopenia (p <0,0001).

Tabel 2. Hubungan Rerata Hb Pra-Transfusi dengan Ukuran Limpa dan Tinggi Badan

Rerata Hb Pra-transfusi	Ukuran limpa				Pertumbuhan			
	>S2	≤S2	OR (95% CI)	p	Stunted	Normal	OR (95% CI)	p
<9 g/dL	40 (33,9%)	78 (66,1%)	4,02 (1,58-10,19)	0,003	81 (68,6%)	37 (31,4%)	1,126 (0,565-2,242)	0,736
≥9 g/dL	6 (11,3%)	47 (88,7%)			35 (66%)	18 (34%)		

Tabel 3. Hubungan Ukuran Limpa dengan Jumlah Neutrofil dan Trombosit

Ukuran limpa	Neutropenia				Trombositopenia			
	Ya	Tidak	OR (95% CI)	p	Ya	Tidak	OR (95% CI)	p
>S2	1 (2,2%)	45 (97,8%)	2,76 (0,1744,99)	0,477	24 (52,2%)	22 (47,8%)	9,40 (4,16-21,24)	<0,0001
≤S2	1 (0,8%)	124 (99,2%)			13 (10,4%)	112 (89,6%)		

Pembahasan

Pada pasien thalassemia mayor, transfusi rutin merupakan terapi utama yang bertujuan untuk mengatasi anemia, menekan eritropoiesis inefektif, mendorong pertumbuhan dan perkembangan normal, mengurangi absorpsi besi dari usus, aktivitas fisik sehari-hari tetap berjalan, dan memperpanjang harapan hidup pasien.⁶ Oleh karena itu, pasien thalassemia mayor perlu diberikan transfusi rutin yang dapat mempertahankan Hb pra-transfusi tinggi, tanpa menambah beban kelebihan besi.³

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa hanya 31% subyek yang mempertahankan Hb pra-transfusi ≥9 g/dL. Terdapat dua kemungkinan yang dapat menjelaskan hal tersebut. Pertama, kesadaran akan pentingnya mempertahankan Hb pra-transfusi tinggi masih kurang di antara pasien atau keluarganya. Salah satu studi menunjukkan bahwa penyebab utama rendahnya prevalensi anak yang mempertahankan kadar Hb pra-transfusi tinggi di atas 9-10,5 g/dL adalah kurangnya pengetahuan orang tua mengenai pentingnya mempertahankan

Hb pra-transfusi yang tinggi.⁷ Kedua, volume darah yang diberikan tidak sesuai dengan target Hb post-transfusi 12-13 g/dL. Hal tersebut didukung dengan kenyataan bahwa pada umumnya subyek sudah mendapatkan transfusi rutin minimal 1x/bulan.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan prevalensi *stunted* (perawakan pendek) yang bermakna antara anak-anak thalassemia mayor dengan Hb pra-transfusi tinggi dan rendah. Hal tersebut disebabkan banyak faktor selain anemia kronik yang dapat memengaruhi tinggi badan. Penumpukan besi di berbagai organ endokrin akan menyebabkan hipotiroid, hipogonad, dan defisiensi/insufisiensi *growth hormone* (GH), yang merupakan hormon penting dalam pertumbuhan. Selain itu, malnutrisi kronik, defisiensi zink, penyakit hati kronik, serta efek samping penggunaan deferoksamin juga berperan dalam terjadinya *stunted*.⁸

Pasien yang dapat mempertahankan Hb pra-transfusi tinggi mempunyai ukuran limpa lebih kecil dibandingkan pasien dengan rerata Hb pra-transfusi

rendah. karena eritropoiesis inefektif di limpa lebih tidak aktif pada pasien dengan Hb pra-transfusi tinggi.³ Pemberian transfusi secara adekuat juga bermanfaat untuk meningkatkan ekspresi hepcidin, yang berperan penting dalam penekanan absorpsi besi dari saluran gastrointestinal.⁹

Pasien thalassemia lebih berisiko mengalami neutropenia dibandingkan populasi normal karena tingginya kejadian infeksi, autoantibodi akibat transfusi berulang, efek samping penggunaan deferipron, dan splenomegali.^{10,11} Penelitian pada populasi non-thalassemia menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara splenomegali dengan jumlah neutrofil absolut, tetapi pada penelitian ini tidak terdapat hubungan.¹² Bahkan, hanya dua dari seluruh pasien yang mengalami neutropenia. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menjawab hal tersebut, misalnya apakah terjadi gangguan fungsi limpa dalam *pooling* dan destruksi neutrofil pada pasien thalassemia.

Walaupun ukuran limpa tidak memengaruhi kejadian neutropenia, pasien dengan splenomegali sedang-masif, 9 kali lipat lebih berisiko mengalami trombositopenia dibandingkan pasien dengan splenomegali ringan atau tanpa splenomegali. Hal tersebut penting diperhatikan mengingat anak dengan thalassemia cenderung mengalami *hypocoagulable state*, sehingga kondisi trombositopenia semakin meningkatkan risiko perdarahan yang selanjutnya memperberat anemia.⁵

Kesimpulan

Pasien anak dengan thalassemia mayor perlu mempertahankan Hb pra-transfusi tinggi (≥ 9 g/dL) untuk mencegah splenomegali sedang atau masif, sehingga risiko trombositopenia semakin rendah. Untuk mengoptimalkan tinggi anak, tidak cukup hanya dengan transfusi rutin, tetapi juga harus memerhatikan faktor lainnya seperti koreksi keterlambatan pubertas dan nutrisi yang baik.

Daftar Pustaka

1. Lai K, Huang G, He Y. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci Rep.* 2017;7:920.
2. Baldini M. Thalassemia major: the present and the future. *N Am J Med Sci.* 2012;4(3):145-6.
3. Ceppellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Ed ke-3. Nicosia: Thalassemia International Federation; 2014.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
5. Naithani R, Chandra J, Narayan S, Sharma S, Singh V. Thalassemia major- on the verge of bleeding or thrombosis? *Hematology.* 2006;11(1):57-61.
6. Chonat S, Quinn CT. Current standards of care and long term outcomes for thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1013:59-87.
7. Goyal JP, Hpapani PT, Gagiya H. Awareness among parents of children with thalassemia major from Western India. *Int J Med Sci Public Health.* 2015;4(10):1356-9.
8. Sanctis VD, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastinotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The International Network on Endocrine Complications in Thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):8-18.
9. Pasricha SR, Frazer DM, Bowden DK, Anderson GJ. Transfusion suppresses erythropoiesis and increases hepcidin in adult patients with β -thalassemia major: a longitudinal study. *Blood.* 2013;122(1):124-33.
10. Galanello R, Origa R. Neutropenia in patients with thalassemia major. *Blood.* 2004;104(11):3763.
11. ElAlfy MS, Sari TT, Lee CL, Tricta F, El-Beshlawy A. The safety, tolerability, and efficacy of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusional iron overload. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(8):601-5.
12. Brubaker LH, Johnson CA. Correlation of splenomegaly and abnormal neutrophil pooling (margination). *J Lab Clin Med.* 1978;92(4):508-15.