Talasemia pada Kehamilan

Rodiani[1], Agam Anggoro[1]
[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Talasemia merupakan defek genetik yang mengakibatkan berkurang atau tidak adanya sama sekali sintesis satu atau lebih rantai globin. Talasemia ditandai anemia mikrositik hipokrom dengan berbagai derajat keparahan. Talasemia dapat ditemukan hampir di seluruh dunia. Di Indonesia, prevalensi talasemia di tiap daerah berbeda-beda, dengan rerata prevalensi sebesar 0,1%. Penderita talasemia umumnya datang dengan keluhan pucat, tidak nafsu makan dan perut membesar. Pada ibu hamil yang menderita talasemia, gejala anemia dapat lebih buruk dimana kebutuhan transfusi akan meningkat dan kadar hemoglobin harus tetap terjaga ≥ 10 g/dl, terutama pada talasemia β mayor. Selain itu, perlu dilakukan observasi fungsi jantung pasien dan ultrasonografi (USG) serial untuk mengetahui kondisi janin . Bagi penderita talasemia penting untuk melakukan skrining sebelum atau saat kehamilan. Skrining pada penderita talasemia bertujuan untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas karena talasemia. Talasemia merupakan penyakit genetik yang diturunkan secara autosomall resesif dimana semua perubahan genetik yang terjadi diturunkan dari ibu maupun ayah. Sehingga selain menangani gejala dari sang ibu, janin yang dikandung oleh sang ibu pun perlu dipertimbangkan. Perencanaan kehamilan, penanganan dan pemeriksaan selama kehamilan sangat penting bagi wanita dengan talasemia agar dapat ditangani dengan sebaik mungkin.

Kata Kunci: kehamilan, kelainan genetik, talasemia

Thalassemia on Pregnancy

Abstract

Thalassemia is a genetic defect that results in reduced or no synthesis at all of one or more globin chains. Thalassemia is characterized by microcytic hypochromic anemia with various degrees of severity. Thalassemia can be found almost all over the world. In Indonesia, the prevalence of thalassemia in each region varies, with an average prevalence of 0.1%. Thalassemia patients commonly present with a pale, loss of appetite and abdominal bloating. In pregnant women who suffer from thalassemia, anemia symptoms can be worse that the need for transfusion will increase and hemoglobin levels should be maintained at ≥ 10 g/dl, especially in thalassemia β mayor. In addition, it is necessary to observe patient's heart function and serial ultrasonography (USG) to determine the condition of fetus. For thalassemia patients, it is important screening before or during pregnancy. Screening in thalassemia patient reduce mortality and morbidity due to thalassemia. Thalassemia is a genetic disease that inherited in an autosomal recessive where all the genetic changes occurring are inherited from the mother or father. So that in addition to treating the symptoms of the mother, fetus treatment should also to be considered. Planning pregnancy, treatment and work up during pregnancy is very important for women with thalassemia so that can be treated with the best treatment possible.

Keywords: genetic disorder, pregnancy, thalassemia

Korespondensi: dr. Rodiani, M.Sc, Sp.OG, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081222949925, e-mail rodianimoekroni@gmail.com.

Pendahuluan

Talasemia adalah defek genetik yang mengakibatkan berkurang atau tidak adanya sintesis satu atau lebih rantai globin pada darah yang ditandai anemia mikrositik hipokrom dengan berbagai derajat keparahan.[1] Saat ini talasemia dapat ditemukan hampir di seluruh dunia. WHO memperkirakan jumlah pembawa sifat kelainan hemoglobin mencapai 269 juta orang. Sekitar 3% populasi dunia atau sekitar 150 juta orang membawa gen talasemia β.[2,3]

Pada ibu hamil, dapat ditemukan anemia pada saat kunjungan prenatal awal atau skrining ulang usia kehamilan 24-28 minggu.[4] Pada ibu hamil yang menderita talasemia, gejala anemia dapat lebih buruk. Kebutuhan transfusi akan meningkat selama kehamilan. Pasien yang tidak tergantung dengan transfusi seperti pada talasemia intermedia atau Hemoglobin H menjadi perlu transfusi saat hamil hingga setelah melahirkan. Hemoglobin harus tetap terjaga ≥ 10 g/dl pada talasemia β mayor. Observasi pasien dilakukan terhadap fungsi jantung dan

USG serial untuk mengetahui kesejahteraan janin.[4,5]

Perencanaan kehamilan dan penanganan selama kehamilan bagi wanita dengan talasemia sangat penting. Selain itu, pemahaman diagnosis, edukasi dan penatalaksaan yang tepat pada talasemia dalam kehamilan perlu diketahui oleh dokter dan tenaga kesehatan lainnya. Oleh karena itu, perlu pemahaman lebih lanjut terkait talasemia dalam kehamilan.

Isi

Talasemia merupakan defek genetik yang mengakibatkan berkurang atau tidak adanya sama sekali sintesis satu atau lebih rantai globin yang merupakan polipeptida penting molekul hemoglobin.[1] Talasemia disebabkan oleh penurunan kecepatan sintesis atau kemampuan produksi satu atau lebih rantai globin α, β ataupun rantai globin lainnya sehingga terjadi delesi total atau parsial gen globin dan substitusi, delesiatau insersi nukleotida.[6] Defek bersifat kuantitatif dimana sintesis rantai globin normal menjadi kurang atau tidak ada, tapi ada juga mutase yang menyebabkan struktur bervariasi dan mutasi yang menghasilkan hemoglobin sangat tidak stabil, sehingga fenotif talasemia beragam.[2]

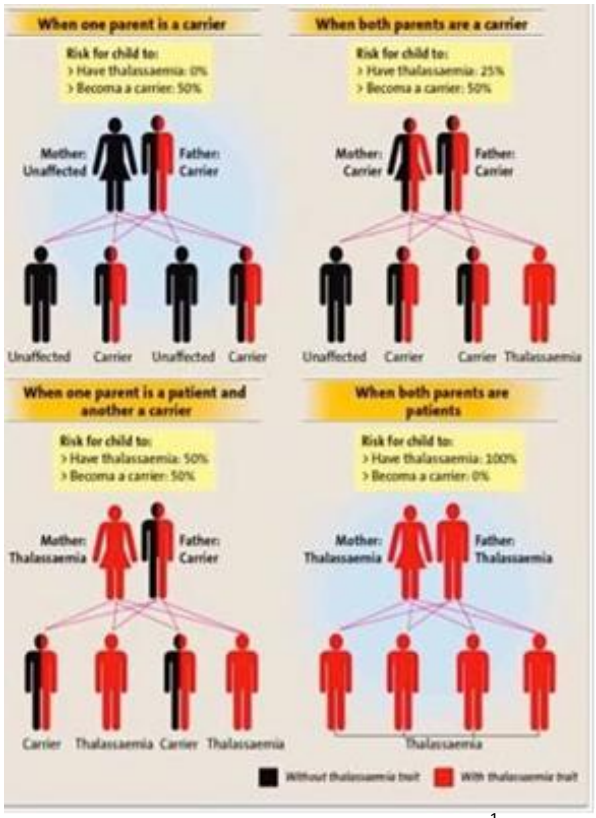
Talasemia dapat ditemukan hampir di seluruh dunia, akibat terjadinya migrasi populasi hingga ke Eropa, Amerika dan Australia.[3] Talasemia α ditemukan di Asia Timur, Asia Tenggara, Cyprus, Yunani, Turki dan Sardinia.[7] Sedangkan talasemia β banyak ditemukan di Mediterania, Timur Tengah, India, Pakistan, Asia Tenggara, Rusia Selatan dan Cina. Di Cyprus dan Yunani lebih banyak varian β^+ sedangkan di Asia Tenggara lebih banyak varian β^o. Talasemia α sering dijumpai di Asia Tenggara, lebih sering daripada talasemia β.[8,9]

Dari hasil survei lokal dan kunjungan wawancara para ahli, WHO memperkirakan jumlah pembawa sifat kelainan hemoglobin mencapai 269 juta orang. Sekitar 3% populasi dunia atau 150 juta orang membawa gen talasemia β.[2] Di Indonesia, jumlah penderita talasemia di Yayasan Talasemia Indonesia cabang Banyumas terus meningkat, pada tahun 2008 terdapat 44 penderita, pada tahun 2009 meningkat 32,3% menjadi 65 penderita. Pada tahun 2010, penderita talasemia meningkat lagi 53,85% menjadi 100 penderita dan tahun 2011 meningkat menjadi 63%.[10] Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan prevalensi nasional talasemia adalah 0,1%, dengan 8 propinsi yang menunjukkan prevalensi di atas prevalensi nasional yaitu Provinsi Nanggroe Aceh Darussalam (1,34%), DKI Jakara (1,23%), Sumatera Selatan (0,54%), Gorontalo (0,31%), Kep. Riau (0,3%), Nusa Tenggara Barat (0,26%), Papua Barat (0,22%) dan Maluku (0,19%). Prevalensi terendah terdapat di Provinsi Lampung, Kalimantan Barat, dan Sulawesi Utara masing-masing sebesar 0,01%. Di Bali prevalensi talasemia didapatkan 0,04%.[11]

Talasemia merupakan penyakit genetik yang diturunkan secara autosomal resesif dimana semua perubahan genetik yang terjadi diturunkan dari ibu maupun ayah (Gambar 1). Talasemia terjadi bila sintesis salah satu rantai polipeptida menurun.[6] Sebagian besar kelainan hemoglobin dan jenis talasemia merupakan hasil kelainan mutasi pada gamet yang terjadi pada replikasi DNA. Pada replikasi DNA dapat terjadi pergantian urutan asam basa dalam DNAdan perubahan kode genetik akan diteruskan pada penurunan gen berikutnya. Mutasi ini dapat memperpendek rantai asam amino maupun memperpanjangnya. Kelainan mutase dapat pula terjadi pada kesalahan berpasangan kromosom pada proses meiosis yang mengakibatkan perubahan susunan material genetik. Bila terjadi *crossing over* pada kesalahan berpasangan itu, sebagai hasil akhir peristiwa tadi akan terjadi apa yang disebut duplikasi, delesi, translokasi dan inversi.[3]

Berdasarkan keadaan klinis talasemia dibedakan menjadi talasemia minor, talasemia intermedia dan talasemia mayor. Talasemia minor (talasemia trait) yaitu talasemia pembawa sifat, diturunkan dari salah satu orang tua sehingga bersifat heterozigot. Klinis dapat tanpa gejala atau disertai anemia mikrositik ringan yang tidak memerlukan transfusi darah. Talasemia intermedia merupakan kelompok kelainan heterogen dengan derajat berat kelainan bervariasi. Termasuk di dalamnya kelompok homozigot dan heterozigot ganda talasemia β^+ minor atau

talasemia β yang diperberat factor pemberat genetik berupa triplikasi α homozigot maupun heterozigot. Menunjukkan fenotif klinis di antara talasemia mayor dan minor. Pasien dapat mengalami splenomegali, dan kadar hemoglobin stabil pada 60-90 g/dL tanpa transfusi. Talasemia mayor, atau anemia Colley merupakan talasemia akibat penurunan sintesis rantai γ dan rantai β. Pada saat lahir anak normal, namun saat usia 6-12 bulan dimana terjadi penurunan hemoglobin akan membutuhkan transfusi darah teratur.[3,6]



Gambar 1. Pewarisan sifat talasemia.[1]

Talasemia diwariskan secara autosomal resesif, berdasarkan penurunan sifatnya genotif talasemia dibedakan menjadi talasemia homozigot dan talasemia heterozigot. Pada talasemia homozigot, terjadi kerusakan pada kedua kromosom homolog sehingga kehilangan rantai globin ganda. Pada talasemia β rantai β tidak diproduksi sama sekali sehingga hemoglobin A tidak dapat diproduksi. Pada talasemia α rantai α sama sekali tidak diproduksi sehingga terbentuk rantai globin γ4 yang disebut Hb Bart's. Pada talasemia heterozigot, kerusakan terjadi pada salah satu kromosom homolog.[3]

Talasemia diklasifikasikan berdasarkan molekuler menjadi dua yaitu talasemia α dan talasemia β (Tabel 1). Talasemia α disebabkan oleh mutasi salah satu atau seluruh globin rantai alfa yang ada. Talasemia alfa terdiri dari *Silent Carrier State*, α Talasemia *Trait*, Hb H *Disease*, dan α Talasemia Mayor.[12] Talasemia β terjadi jika terdapat mutasi pada satu atau dua rantai globin β yang ada. Talasemia β terdiri dari β Talasemia *Trait*, β Talasemia Intermedia, β Talasemia Mayor.[13]

Penderita talasemia pertama datang dengan keluhan pucat, tidak nafsu makan dan perut membesar. Keluhan umumnya muncul pada usia 6 bulan, kemudian dilakukan pemeriksaan fisis yang meliputi bentuk muka mongoloid (*facies Cooley*), ikterus, gangguan pertumbuhan, splenomegali dan hepatomegali. Pemeriksaan penunjang laboratorium yang dilakukan meliputi: Hb bisa sampai 2-3%, gambaran morfologi eritrosit ditemukan mikrositik hipokromik, sel target, anisositosis berat dengan makroovalositosis, mikrosferosit, polikromasi, *basophilic stippling*, benda *Howell-Jolly*, dan poikilositosis.[2-6]

Tabel 1. Perbedaan talasemia α dan β

Perbedaan	Talasemia α	Talasemia β
Mutasi	Delesi gen umum terjadi	Delesi gen umum jarang terjadi
Sifat globin yang berlebihan	1. Tetramer γ4 atau β4 yang larut. 2. Pembentukan hemikrom lambat. 3. Band 4.1 tidak teroksidasi	1. Agregat rantai α yang tidak larut. 2. Pembentukan hemikrom cepat 3. Band 4.1 teroksidasi
Sel darah merah	Overhidrasi, kaku, membran stabil	Dehidrasi, kaku, membrane tidak stabil
Anemia	Hemolitik	Diseritropoietik
Perubahan tulang	Jarang	Sering
Besi berlebihan	Jarang	Sering

Pemeriksaan Talasemia dengan laboratorium darah meliputi pemeriksaan Hemoglobin, MCV, MCH, retikulosit, jumlah eritrosit, gambaran darah tepi/termasuk badan inklusi dalam eritrosit darah tepi atau sumsum tulang, dan presipitasi HbH. Pemeriksaan khusus juga diperlukan untuk menegakkan diagnosis pasti talasemia perlu dilakukan analisis Hemoglobin meliputi : Hb F meningkat 20%-90%, elektroforesis Hb (Adanya Hb abnormal, termasuk analsis pada pH 6-7 untuk HbH dan Hb Bart's.[14]

Talasemia pada Kehamilan

Pada wanita hamil, dari anamnesis dapat ditanyakan adanya gejala anemia seperti pusing, lemah, mudah lelah, hingga sinkop. Ada atau tidaknya riwayat splenomegali, batu empedu, trombosis, kardiomiopati, penyakit hati kronis serta kelainan endokrin seperti diabetes melitus. Gejala talasemia sering muncul pada usia >18-67 tahun (dapat terjadi pada usia 2-8 tahun). Pada beberapa wanita gejala anemia akan bertambah berat karena ekspansi volume plasma yang disertai sedikit peningkatan eritropoiesis. Dapat ditanyakan juga adanya riwayat transfusi, apakah sejak sebelum atau setelah kehamilan, karena stress fisiologis kehamilan dapat mengeksaserbasi gejala talasemia.[4,5]

Terdapat berbagai pemeriksaan yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis talasemia. Pemeriksaan tersebut meliputi pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan sumsum tulang, pemeriksaan rontgen, EKG dan ekokardiografi, HLA *typing*, pemeriksaan mata, pendengaran, eleltroforesis hemoglobin, *mass spectrometry*, dan diagnostik molekular untuk kelainan hemoglobin.[3,6,15-19]

Kebutuhan transfusi akan meningkat selama kehamilan. Pasien yang tidak tergantung dengan transfusi seperti pada talasemia intermedia atau Hemoglobin H menjadi perlu transfusi saat hamil hingga setelah melahirkan. Hemoglobin harus tetap terjaga ≥ 10 g/dl pada talasemia β mayor. Observasi pasien dilakukan terhadap fungsi jantung dan USG serial untuk mengetahui kesejahteraan janin.[4,5]

Wanita hamil dengan thalasemia-β minor dan anemia dimana Hb < 7 gr/dL biasanya terjadi pada trimester ketiga, membutuhkan asam folat 5 mg/hari dan terapi transfusi suportif.[20] Pada kebanyakan wanita, konsumsi asam folat 5 mg/hari dapat meningkatkan hemoglobin secara signifikan dan mencegah defek susunan saraf. Sebaliknya, konsumsi suplementasi zat besi tergantung terhadap individu. Pemberian suplemen besi hanya jika pasien terdapat defisiensi yang dikonfirmasi dengan diagnosis standar, yaitu serum iron, saturasi transferrin, dan serum ferritin. Pencegahan trombosis pada kehamilan, dapat diberikan heparin atau *low-molecular-weight heparin* 7 hari setelah melahirkan per vaginam atau selama 6 minggu setelah sectio caesarea atau dosis rendah aspirin 75 mg/hari.[21] Adanya splenomegali dan hipersplenisme merupakan indikasi untuk dilakukannya splenektomi.[20]

Pemberian kelasi besi di luar kehamilan biasanya menggunakan desferrioxamin yang diberikan perinfus subkutan selama 12 jam selama 5-7 hari seminggu. Bila terapi dilanjutkan saat kehamilan berisiko kelainan tulang pada janin. Deferasirox dan deferiprone idealnya dihentikan 3 bulan sebelum konsepsi dan beralih ke desferrioxamine. Desferrioxamine bekerja *short-half life* dan aman selama terapi induksi ovulasi. Namun, obat ini sebaiknya dihindari pada trimester pertama dan aman digunakan setelah usia gestasi 20 minggu dengan dosis rendah. Perempuan dengan risiko dekompensasio kordis yang tinggi dapat diberikan desferrioxamine subkutan dosis rendah (20 mg/kg/hari) selama paling cepat 4-5 hari/minggu dimulai dari usia gestasi 20-24 minggu. Pada penelitian lainnya melaporkan, kebanyakan wantia membutuhkan transfusi lebih bila terapi kelasi besi dihentikan sebelum atau sesudah segera kehamilan.[21]

Dalam upaya untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas karena talasemia dilakukan skrining. Skrining ini dilakukan terutama pada Hb Bart's hidrops fetalis, talasemia α homozigot (--/--), talasemia β homozigot, Talasemia β/Hb E *disease*. Pada praktik obstetrik pencegahan ini dilakukan dengan skrining pasangan yang berisiko memiliki keturunan dengan sindroma talasemia tersebut. Skrining pertama dilakukan

pada ibu hamil, jika positif dilanjutkan pada pemeriksaan suaminya. Bila keduanya positif dilanjutkan dengan konfirmasi *hemoglobin typing*, pada beberapa kasus bahkan memerlukan lanjutan analisa DNA.[1]

Saat pasangan berisiko memiliki keturunan dengan talasemia mayor, dilakukan konseling untuk dilakukannya diagnosis prenatal untuk mengetahui apakah janin memang benar terkena. Diagnosis prenatal meliputi *Fetal sampling,* dengan teknik *Chorionic Villus Sampling* (CVS), Amniosentesis, dan *Fetal blood sampling* atau kordosentesis atau *percutaneous umbilical cord sampling* (PUBS). Pemilihan teknik tergantung pada umur kehamilan, kesediaan orangtua dan kemampuan operator untuk melakukan tindakan. Pada orangtua yang berisiko janinnya terkena Hb Bart's hydrops fetalis dapat ditawarkan terlebih dahulu *fetal scanning* untuk melihat kardiomegali janin yang merupakan marker sensitif dan dapat dideteksi secara dini.[1]

Ringkasan

Talasemia dapat ditemukan hampir di seluruh dunia, akibat terjadinya migrasi populasi hingga ke Eropa, Amerika dan Australia. Talasemia merupakan penyakit genetik yang diturunkan secara autosomal resesif dimana semua perubahan genetik yang terjadi diturunkan dari ibu maupun ayah (Gambar 1). Talasemia terjadi bila sintesis salah satu rantai polipeptida menurun.

Pada wanita hamil, dari anamnesis dapat ditanyakan adanya gejala anemia seperti pusing, lemah, mudah lelah, hingga sinkop. Ada atau tidaknya riwayat splenomegali, batu empedu, trombosis, kardiomiopati, penyakit hati kronis serta kelainan endokrin seperti diabetes melitus. Gejala talasemia sering muncul pada usia >18-67 tahun (dapat terjadi pada usia 2-8 tahun).

Simpulan

Talasemia merupakan defek genetik yang mengakibatkan berkurang atau tidak adanya sama sekali sintesis satu atau lebih rantai globin. Penderita talasemia umumnya datang dengan keluhan pucat, tidak nafsu makan dan perut membesar. Gejala talasemia sering muncul pada usia 18-67 tahun tetapi dapat juga muncul pada usia 2-8 tahun.

Pada kondisi hamil, kebutuhan transfusi akan meningkat. Kadar hemoglobin harus tetap terjaga ≥ 10 g/dl, terutama pada talasemia β mayor. Selain itu, dilakukan observasi fungsi jantung pasien dan USG serial untuk mengetahui kesejahteraan janin. Oleh karena itu, penting dilakukan bagi penderita talasemia untuk melakukan skrining sebelum atau saat kehamilan.

Skrining pada penderita talasemia bertujuan untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas karena talasemia. Skrining dilakukan terutama pada pasangan yang berisiko memiliki keturunan dengan sindroma talasemia. Harapannya, baik harapan hidup ibu maupun janin yang dikandungnya memiliki prognosis yang lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Ruangvutilert P. Thalassemia is a Preventable Gen Disease. Siriraj Med J. 2007; 59: 330-3.
2. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, Rodgers GM. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf I. Emery and Rimoin's. Essential Medical Genetics. New York: Elsevier; 2013.
4. Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice. 7th edition. New York: Elsevier; 2014.
5. Pavord S, Hunt B. The Obstetric Hematology Manual. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
6. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
7. Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. Genetics in Medicine. 2011; 13(2): 83-8.
8. Rund D, Rachmileweitz E. β-Thalassemia. N Engl J Med. 2005; 353: 1135-46.
9. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. Carrierscreening for Beta-thalassaemia: a review of International

practice. European Journal of Human Genetics. 2010; 18: 1077-83.
10. Rejeki DSS, Nurhayati N, Supriyanto, Kartikasari E. Studi Epidemiologi Deskriptif Talasemia. Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional. 2012; 7(3): 139-44.
11. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan (Balitbangkes). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 Laporan Nasional. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
12. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Essential Haematology Fifth Edition. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
13. Dewi, S. Karakteristik Thalasemia yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan. Jurnal Skripsi. USU Repository; 2009: 10-2.
14. Vanichsetakul P. Thalassemia: Detection, Management, Prevention & Curative Treatment. The Bangkok Medical Journal; 2011: 113-8.
15. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y, Ukosanakarn U, Ussawaphark W, Schelp F. A Reliable Screening for Thalassemia and Hemoglobinopathies in Pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. *Am J Clin Patho*; 2005; 123: 113-8.
16. Denic S, Agarwal MM, Dabbagh BA, Essa AE, Takala M, Showqi S, Yassin J. Hemoglobin A2 Lowered by Iron Deficiency and α-Thalassemia: Should screening Recommendation for β-Thalassemia change? *ISRN Haematology*; 2013: 1-5.
17. Greene DN, Vaughn CP, Crews BO, Agarwal AM. Advances in detection of hemoglobinopathies. *Clinica Chimica Acta*. 2015; 439: 50-7.
18. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, Roper D, Rees DC, Salle B, Streetly A. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *British Journal of Haematology*. 2010; 149: 35-49.
19. Christopoulos G, Ezzat GM, Kleanthous M. Use of denaturing gradient gel electrophoresis in screening unknown β-thalassemia mutations in Egyptian patients. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2012; 13: 343-9.
20. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood Journal. 2011; 118(13): 3479-86.
21. Royale college of obstetricians & gynecologists (RCOG). Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy. *RCOG*. 2014; 66: 1-17.