

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Thalassemia

a. Definisi thalassemia

Thalassemia adalah kelainan genetik yang ditandai dengan ketidakmampuan menghasilkan salah satu dari empat rantai asam amino yang diperlukan untuk produksi hemoglobin (Hb), sehingga sintesis hemoglobin tidak sempurna (Wahidiyat & Yosia, 2019).

Thalassemia diklasifikasikan sebagai hemoglobinopati, khususnya kondisi bawaan yang ditandai dengan kerusakan hemoglobin, yang mengikuti pola pewarisan resesif autosomal. Thalassemia adalah penyakit genetik herediter yang ditandai dengan gangguan sintesis globin akibat mutasi yang terjadi di dalam atau di dekat gen globin. Akibatnya, individu yang terkena kondisi ini mengalami penurunan kadar hemoglobin dan mungkin juga mengalami kerusakan pada molekul hemoglobin (Ulfah *et al.*, 2021).

b. Epidemiologi

Thalassemia mewakili kondisi monogenik yang berlaku. Penularan penyakit terjadi di beberapa wilayah, termasuk Mediterania, Timur Tengah, anak benua India, dan Burma, meluas

sepanjang lintasan termasuk Cina selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, Kepulauan Pasifik, dan Indonesia (Wulandari, 2018).

Thalassemia adalah kondisi genetik yang umum terlihat di Indonesia. Prevalensi status pembawa untuk thalassemia berkisar antara 3-5%, dengan beberapa daerah melihat angka setinggi 10%. Sebaliknya, kisaran status pembawa sifat HbE adalah 1,5-36%. Prevalensi talasemia di Indonesia dapat dikaitkan dengan perpindahan populasi dan percampuran individu dengan fenotip Mongoloid yang menonjol yang berasal dari Cina Selatan. Jumlah penduduk tersebar di wilayah Kalimantan, Sulawesi, Jawa, Nias, Flores, Sumba dan Sumatera (Ayu, 2015).



Gambar 1. Distribusi Thalassemia Mayor di Indonesia (Menkes, 2018)

c. Klasifikasi

Thalassemia diklasifikasikan menjadi tiga divisi utama, yaitu thalassemia mayor, thalassemia intermedia, dan thalassemia minor, berdasarkan kelainan klinis. Faktor utama yang digunakan dalam

pengkategorian pasien thalassemia menjadi tiga segmen berbeda adalah gejala dan tanda klinis, munculnya gejala, dan kebutuhan transfusi darah sebagai bentuk pengobatan suportif (Rujito, 2021).

1) Thalassemia mayor

Thalassemia mayor adalah manifestasi klinis yang paling parah dalam spektrum gangguan thalassemia. Thalassemia mayor adalah keadaan patologis yang muncul akibat adanya varian genetik yang menyimpang pada gen hemoglobin pada kedua alel kromosom. Transfusi darah diperlukan oleh pasien mulai dari tahun pertama perkembangan dalam kelompok usia 6 sampai 24 bulan, dan kebutuhan ini terus berlanjut sepanjang hidup mereka. Frekuensi transfusi rutin untuk individu dengan thalassemia mayor bervariasi dari interval dua mingguan hingga bulanan (Rujito et al., 2018).

Manifestasi klinis thalassemia mayor sering bermanifestasi pada masa bayi, yaitu sekitar usia 7 bulan, atau pada anak di bawah usia tiga tahun. Manifestasi primer ditandai dengan kondisi pucat pada dermis yang terlihat di daerah palmar, konjungtiva kelopak mata, daerah perut, dan semua permukaan kulit. Seiring waktu, bayi akan menunjukkan tanda-tanda berkurangnya kekuatan, berkurangnya aktivitas fisik, dan berkurangnya semangat dalam proses menyusui. Bayi diharapkan memiliki pola perkembangan abnormal dan mengalami kehilangan warna kulit yang progresif. Pasien mungkin datang ke layanan kesehatan dengan berbagai

gejala, termasuk tetapi tidak terbatas pada diare, kelemahan, demam berulang, dan pembesaran perut akibat hepatomegali dan splenomegali (Rujito, 2021; Origa, 2017).

2) Thalassemia Intermedia

Serupa dengan thalassemia mayor, orang yang didiagnosis dengan thalassemia intermedia bermanifestasi sebagai hasil dari anomali genetik yang terdapat dalam dua kromosom, yang diwariskan dari garis keturunan ayah dan ibu. Perbedaannya terletak pada varian spesifik dari gen yang bermutasi yang mengalami reduksi. Individu yang didiagnosis dengan thalassemia mayor memiliki dua salinan gen mutan yang ditandai dengan tipe mutan yang dominan berat. Sebaliknya, pada thalassemia intermedia, kedua gen memberikan campuran mutan berat dan ringan, atau mutan ringan dan ringan. Awal atau manifestasi klinis thalassemia intermedia agak lambat dibandingkan dengan thalassemia mayor. Deteksi dini mungkin terwujud sepanjang masa remaja atau bahkan di tahap akhir kehidupan. Dari perspektif klinis, terlihat bahwa thalassemia intermedia menunjukkan tanda dan gejala yang mirip dengan thalassemia mayor, tetapi dengan manifestasi yang lebih ringan dibandingkan dengan thalassemia mayor (Brancaleoni *et al.*, 2016).

Pasien dengan kondisi menengah tidak secara konsisten mematuhi rejimen transfusi darah mereka, seringkali menerima

transfusi dengan interval tiga bulan, enam bulan, atau bahkan sekali per tahun. Namun demikian, dalam keadaan tertentu, keadaan peralihan dapat berubah menjadi kondisi yang signifikan ketika tubuh mengalami kehilangan darah yang substansial atau mengalami peningkatan kebutuhan metabolisme karena infeksi kronis, kanker, atau kondisi klinis lainnya yang mengganggu sistem fisiologis, hematologi, atau peredaran darah (Al-Yasiri, 2021; Rujito *et al.*, 2018). Pasien yang didiagnosis dengan thalassemia intermedia dapat berkembang menjadi bentuk penyakit yang lebih parah jika anemia persisten tidak ditangani dengan baik, yang mengarah pada perkembangan komplikasi organ termasuk hati, ginjal, pankreas, dan limpa (Rujito, 2021).

3) Thalassemia Minor

Thalassemia minor kadang-kadang dikenal sebagai karakteristik pembawa, sifat, pembawa mutan, atau pembawa thalassemia. Individu yang memiliki sifat thalassemia tidak menunjukkan tanda-tanda klinis sepanjang hidup mereka. Fenomena ini dapat dipahami karena terjadinya cacat gen yang hanya mempengaruhi salah satu dari dua kromosom yang ada pada individu, baik yang berasal dari ayah atau ibu. Satu gen utuh mempertahankan kapasitas untuk berpartisipasi aktif dalam proses hematopoiesis, yang sangat menguntungkan (Al-Yasiri, 2021). Investigasi tertentu telah menunjukkan bahwa individu yang secara

teratur menyumbangkan darah di pusat transfusi darah mungkin termasuk pembawa thalassemia (Rujito, 2021).

Thalassemia adalah penyakit yang umum di bawah kategori penyebab anemia hemolitik intrakorpuskuler di Indonesia. Dari perspektif molekuler, thalassemia dapat dikategorikan menjadi:

- 1) Thalassemia- α (gangguan pembentukan rantai α)
- 2) Thalassemia- β (gangguan pembentukan rantai β)
- 3) Thalassemia- β - δ (gangguan pembentukan rantai β dan δ yang letak gen-nya diduga berdekatan)
- 4) Thalassemia- δ (gangguan pembentukan rantai δ) (Liansyah & Herdata, 2018)

Thalassemia dapat dibedakan berdasarkan komponen rantai yang terkena, yaitu thalassemia alfa dan beta. Secara klinis, beta thalassemia dapat dikategorikan menjadi tiga subtype: beta thalassemia minor (sifat), beta thalassemia intermedia, dan beta thalassemia mayor (Daud, 2020).

d. Patofisiologi

β -thalassemia ditandai dengan beberapa jenis mutasi, seperti delesi pada gen globin, perubahan pada regio promotor, mutasi terminasi, dan mutasi lain-lain. Terjadinya mutasi pada α -thalassemia cukup rendah. Ketidakseimbangan dalam rantai globin adalah faktor penyebab utama. Mutasi thalassemia mengganggu proses normal pematangan sel darah merah di dalam sumsum tulang,

menyebabkan eritropoiesis yang tidak efisien yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas sumsum tulang. Selain itu, kondisi ini ditandai dengan kelangkaan retikulosit dan adanya anemia berat. β -thalassemia ditandai dengan ketidakseimbangan dalam pembentukan rantai α -globin dibandingkan dengan rantai β - dan γ -globin. Ini menghasilkan pembentukan tetramer globin α (α_4), yang berikatan dengan membran eritrosit. Akibatnya, umur eritrosit berkurang, menyebabkan anemia dan merangsang peningkatan produksi sel eritroid (Liansyah & Herdata, 2018)

e. Diagnosis Thalassemia

Thalassemia yang bergantung pada transfusi mengacu pada kondisi medis di mana pasien memerlukan transfusi yang berkelanjutan dan seumur hidup. Penentuan diagnosis thalassemia dilakukan dengan penilaian yang komprehensif terhadap riwayat medis pasien, pemeriksaan fisik menyeluruh, dan penggunaan kriteria laboratorium tertentu. Tanda-tanda klinis thalassemia mayor sering menjadi jelas sekitar usia enam bulan (Kemenkes, 2018).

Proses diagnosis thalassemia yang dituangkan dalam Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/I/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Medik Untuk Pengobatan Thalassaemia dilakukan sebagai berikut:

1) Anamnesis :

- a) Pucat krinik, memerlukan evaluasi ulang terhadap inisiasi temporal dari manifestasi pucat
- b) Pada thalassemia β /HbE usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih tua.
- c) Riwayat transfusi berulang; aspek penting dalam penatalaksanaan anemia yang terkait dengan thalassemia mayor, yang memerlukan intervensi transfusi secara teratur.
- d) Individu memiliki latar belakang keluarga yang ditandai dengan riwayat thalassemia dan kejadian berulang dari transfusi darah.
- e) Daerah perut menunjukkan distensi akibat adanya hepatosplenomegali.
- f) Thalassemia memiliki prevalensi yang lebih besar di antara etnis dan suku yang berasal dari Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara.

Bentuk umum thalassemia di Indonesia terlihat di Palembang pada tingkat 9%, sedangkan di Jawa berkisar antara 6% sampai 8%, dan di Makassar mencapai 8%.
- g) Konteks historis keterlambatan perkembangan dan hubungannya dengan permulaan pubertas.

2) Pemeriksaan Fisik

Beberapa karakteristik fisik dapat diamati selama pemeriksaan anak-anak yang didiagnosis dengan thalassemia

yang bergantung pada transfusi. Ini termasuk pucat, sklera ikterik, wajah Cooley (ditandai dengan dahi yang menonjol, mata menyipit, jarak antara mata melebar, maksila hipertrofi, dan maloklusi gigi), hepatosplenomegali, gagal tumbuh, malnutrisi, perawakan pendek, pubertas tertunda, dan hiperpigmentasi kulit (Suryoadji & Alfian, 2022).

3) Laboratorium

a) Darah perifer lengkap (DPL)

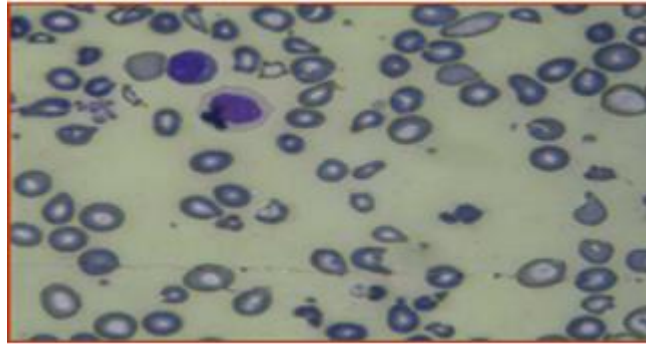
- i. Anemia yang dijumpai pada thalassemia mayor cukup berat dengan kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL
- ii. Hemoglobinopathies, termasuk *Hemoglobin Constant Spring*, mungkin menunjukkan nilai *mean corpuscular volume* (MCV) normal dan *mean corpuscular hemoglobin* (MCH). Akibatnya, adanya nilai MCV dan MCH normal tidak secara definitif mengecualikan potensi adanya thalassemia trait dan hemoglobinopati
- iii. Penentuan indeks eritrosit merupakan ukuran awal yang krusial dalam proses screening untuk thalassemia (trait), thalassemia $\delta\beta$, dan High Persistent Fetal Hemoglobine (HPFH) 13
- iv. Kondisi anemia mikrositik ditandai dengan *Mean corpuscular volume* (MCH) kurang 80 fL, sedangkan kondisi anemia hipokromik ditandai dengan *mean corpuscular haemoglobin*

(MCH) kurang dari 27 pg. Thalassemia mayor sering menunjukkan mean corpuscular volume (MCV) berkisar antara 50 hingga 60 femtoliter (fL) dan mean corpuscular hemoglobin (MCH) berkisar antara 12 hingga 18 pikogram (pg).

- v. Thalessemia dan anemia defisiensi besi keduanya terkait dengan penurunan mean corpuscular volume (MCV) dan mean corpuscular hemoglobin (MCH). Keandalan KIA ditingkatkan karena kerentanannya yang berkurang terhadap variasi penyimpanan, menghasilkan dampak yang lebih kecil dari fluktuasi cadangan besi

b) Gambaran darah tepi

- i. Kelainan yang diamati dalam sampel darah termasuk anisositosis dan poikilositosis yang signifikan, ditandai dengan adanya fragmentosit dan *tear-drop*. Selain itu, mikrositik hipokrom, *basophilic stippling*, badan Pappenheimer, sel target, dan eritrosit berinti yang menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis juga diidentifikasi
- ii. Ada peningkatan yang diamati dalam jumlah total neutrofil
- iii. Kehadiran hipersplenisme dapat dikaitkan dengan terjadinya leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia (Kemenkes, 2018; Origa, 2017).



Gambar 2. Gambaran Darah Tepi pada Thalassemia Mayor (Kemkes, 2018)

c) *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 (Ayu, 2015)

d) Retikulosit

Jumlah retikulosit menunjukkan aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan diperoleh hasil yang rendah. Retikulosit pada thalassemia sangat meningkat ($>14,6\%$) dari nilai rujukan $0,5 - 1,5 \%$ (Kemkes, 2017).

e) Pemeriksaan fraksi hemoglobin

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

- i. Sebagai alat ukur kuantitatif HbA2 dan HbF, dan dapat dipakai untuk mengidentifikasi dan menghitung varian hemoglobin

secara presumtif. Pemeriksaan alternatif dapat dilakukan jika varian hemoglobin yang terdeteksi pada HPLC relevan dengan klinis pasien (Khera *et al.*, 2015).

ii. 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^0 homozigot, sedangkan HbA masih terdeteksi sedikit pada thalassemia β^+ . Peningkatan HbA₂ dapat memandu diagnosis thalassemia β trait.

- Kadar HbA₂ mencerminkan derajat kelainan yang terjadi
- HbA₂ 3,6-4,2% pada thalassemia β^+ ringan
- HbA₂ pada thalassemia heterozigot β^0 dan β^+ berat
- HbA₂ lebih dari 20% menandakan adanya HbE. Jika hemoglobin yang dominan adalah HbF dan HbE, maka sesuai dengan diagnosis thalassemia β /HbE.

iii. Kehadiran kadar HbA₂ normal tidak secara definitif mengesampingkan kemungkinan diagnosis thalassemia

- Masalah kekurangan zat besi dapat mengakibatkan tingkat HbA₂ yang lebih rendah, memerlukan pengobatan kekurangan zat besi sebelum mengulangi HPLC untuk evaluasi subtype Hb.
- Kadar serum ferritin rendah dapat berfungsi sebagai indikator defisiensi besi, namun demikian, tidak secara definitif mengecualikan keberadaan thalassemia trait. Jika tidak adanya

defisiensi besi telah dikonfirmasi, dan kadar HbA₂ berada dalam kisaran normal, tetapi indeks eritrosit tetap mengindikasikan thalassemia, masuk akal untuk mempertimbangkan adanya thalassemia, maka dapat dicurigai kemungkinan thalassemia α atau koeksistensi thalassemia β dan δ (Kemenkes, 2018).

Capillary hemoglobin electrophoresis

Elektroforesis hemoglobin kapiler adalah teknik laboratorium yang digunakan untuk memisahkan dan menganalisis berbagai jenis molekul hemoglobin yang ada dalam sampel darah.

Elektroforesis kapiler adalah metode yang digunakan untuk memisahkan molekul dengan muatan positif dan/atau negatif dengan memanfaatkan variasi pH dan menerapkan potensial listrik yang substansial. Metodologi ini menunjukkan kapasitas untuk mengidentifikasi hemoglobin varian dengan analisis komprehensif menggunakan elektroforesis zona kapiler, sementara juga menunjukkan tingkat presisi dan akurasi yang terkenal dalam mengukur hemoglobin varian (Kesuma & Octavia, 2019).

f) Analisis DNA

Analisis DNA adalah prosedur diagnostic yang digunakan untuk mengidentifikasi thalassemia molekuler, khususnya dalam situasi atau keadaan tertentu:

- i. Pemeriksaan hematologi tidak memberikan bukti yang cukup untuk menetapkan adanya hemoglobinopati:
 - Individu yang dipertimbangkan telah didiagnosis menderita thalassemia β mayor dan telah menjalani banyak transfusi. Konfirmasi diagnosis dapat dicapai dengan identifikasi thalassemia β heterozigot (pembawa sifat thalassemia beta) pada kedua orangtua
 - Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi individu yang memiliki *silent* thalassemia β , thalassemia β dengan HbA₂ normal, thalassemia α^0 , dan beberapa thalassemia α^+ .
 - Penyelidikan ini berkaitan dengan identifikasi variasi hemoglobin yang tidak biasa.
- ii. Perlunya konseling genetik dan diagnosis prenatal (Kemenkes, 2018).

f. Tata Laksana Thalassemia

Saat ini, untuk tujuan penatalaksanaan pasien thalassemia biasanya dikategorikan menjadi tergantung pada transfusi (TDT=*transfusion dependent*, mereka yang tidak mampu menghasilkan jumlah Hb yang cukup untuk bertahan hidup tanpa transfusi darah) atau tidak tergantung pada transfusi (Brancaleoni *et al.*, 2016).

Tata laksana thalassemia berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/1/2018

tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia adalah sebagai berikut:

1) Transfusi darah

Tujuan utama pemberian transfusi darah pada individu dengan thalassemia adalah untuk mengelola hematopoiesis ekstramedular secara efektif sekaligus meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan yang optimal pada pasien anak. Keputusan untuk memulai transfusi darah sangat dipersonalisasi untuk setiap pasien (Kemenkes, 2018). Transfusi diberikan dalam kasus di mana tes laboratorium mengkonfirmasi adanya talasemia mayor pada pasien, atau ketika tingkat hemoglobin turun di bawah 7 gram per desiliter (g/dL) setelah dua tes berturut-turut dilakukan dengan selang waktu lebih dari dua minggu, asalkan ada tidak ada gejala infeksi atau kadar hemoglobin lebih dari 7 g/dL. Selain itu, transfusi mungkin diperlukan jika anak tersebut menunjukkan gagal tumbuh atau kelainan bentuk tulang akibat thalassemia (Rujito, 2021).

Sebelum memulai transfusi pertama, pasien harus menjalani pemeriksaan laboratorium berikut ini::

- a) Profil besi: ferritin 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* (Kemenkes, 2018).

Sebelum dimulainya prosedur transfusi, keluarga atau pasien diberitahu tentang keuntungan dan potensi bahaya yang terkait dengan proses transfusi. Selanjutnya, *informed consent* diperoleh dari pihak yang bersangkutan, yang menandakan pemahaman dan persetujuan mereka terhadap informasi tersebut di atas. Untuk memastikan keselamatan pasien, penting untuk melakukan identifikasi pasien dan verifikasi kantong darah selama setiap proses transfusi darah (Kemenkes, 2018)

Idealnya, pemberian darah yang ditransfusikan tidak menimbulkan risiko atau konsekuensi yang merugikan penerima. Berbagai tindakan telah dilakukan untuk memastikan keamanan darah melalui berbagai prosedur, termasuk pemilihan donor, analisis golongan darah, skrining untuk infeksi yang ditularkan melalui transfusi darah (IMLTD), pencocokan silang, dan pemrosesan komponen. Berbagai prosedur pemrosesan komponen darah telah dibuat untuk meningkatkan keamanan darah. Penyediaan komponen darah yang aman akan memudahkan

penggunaan transfusi darah secara bijaksana sesuai dengan indikasi yang sesuai (Rujito, 2021; Kemenkes, 2018).

2) Kelasi besi

Kelasi besi adalah kebutuhan signifikan yang menyertai proses transfusi darah. Pemberian transfusi bulanan selama masa hidup seseorang dapat menyebabkan akumulasi zat besi di dalam tubuh. Besi, sebagai zat yang tidak dapat dihilangkan secara spontan oleh tubuh, membutuhkan bantuan chelators untuk memfasilitasi ekskresinya dari tubuh. Berbagai metode dapat digunakan untuk mengevaluasi keberadaan penumpukan zat besi dalam tubuh manusia, termasuk kuantifikasi transfusi darah, pengukuran kadar feritin serum, penilaian kadar transferrin, analisis biopsi hati untuk menentukan konsentrasi zat besi, pemanfaatan pencitraan resonansi magnetik (MRI) untuk mengukur kadar besi, dan penggunaan ferritometer (Rujito, 2021).

Jika transfusi darah telah dilakukan lebih dari sepuluh kali, dapat disimpulkan bahwa kadar besi telah mencapai ambang biasa, sehingga memungkinkan pemberian obat pengkelat. Faktor tambahan termasuk kadar feritin serum di atas 1000 ng/mL, serta saturasi transferin sama dengan atau lebih dari 70%.

Ada tiga kategori utama kelator yaitu Deferoksamin, Deferiprone dan Deferasirox (Wahidiyat & Yosia, 2019).

3) Nutrisi dan suplementasi

Individu dengan thalassemia sering mengalami kekurangan nutrisi sebagai akibat dari mekanisme hemolitik, kebutuhan nutrisi yang meningkat, dan kondisi kesehatan yang bersamaan seperti kelebihan zat besi, diabetes, dan penggunaan terapi khelasi besi (Mishra & Tiwari, 2013).

Dalam skenario yang ideal, individu dengan thalassemia melakukan penilaian nutrisi yang komprehensif untuk menilai konsumsi nutrisi penting seperti kalsium, vitamin D, folat, trace mineral (tembaga, seng, dan selenium), dan antioksidan (vitamin C dan E). Pemeriksaan laboratorium berkala meliputi pengukuran gula darah puasa, albumin, 25-hidroksi vitamin D, seng plasma, tembaga, selenium, alfa dan gamma-tokoferol, askorbat, dan konsentrasi folat (Kemenkes, 2018).

Suplemen yang diberikan kepada pasien thalassemia antara lain :

- a) Suplementasi zink untuk mendapatkan manfaat yang bermakna pada kecepatan tinggi tubuh dan densitas tulang
- b) Vitamin D diberikan hingga mencapai kadar normal, pada pasien dengan kadar 25-hidroksi vitamin D di bawah 20 ng/dL

- c) Kalsium diberikan pada pasien dengan asupan kalsium yang rendah
- d) Vitamin E melindungi membran eritrosit sehingga tidak mudah lisis dan bermakna meningkatkan kadar Hb dan askorbat plasma, dan dapat menjaga enzim antioksidan pada eritrosit.
- e) Vitamin C untuk memindahkan besi dari penyimpanan di intraseluler dan secara efektif meningkatkan kerja desferoksamin untuk ekskresi besi.
- f) Asam folat diberikan pada pasien dengan kadar pretransfusi <9 g/dL (Kemenkes, 2018); (Liansyah & Herdata, 2018).

4) Splenektomi

Splenektomi adalah operasi pembedahan yang dilakukan untuk mengeluarkan limpa dari tubuh manusia. Pilihan splenektomi tidak dianggap layak bila tersedia transfusi reguler pada usia dini dan bila transfusi ini terkontrol dengan baik. Splenektomi dapat dipertimbangkan sebagai pilihan pengobatan pada kasus-kasus ketika kebutuhan transfusi meningkat secara signifikan, melebihi 200-250 mL sel darah merah kemasan per kilogram per tahun, atau 1,5 kali lipat kebutuhan umum. Indikasi lain untuk splenektomi meliputi hipersplenisme, leukopenia, dan trombositopenia. Teknik splenektomi memiliki risiko yang melekat karena peran penting yang dimainkan oleh limpa dalam proses metabolisme. Prosedur pembedahan splenektomi dikaitkan

dengan potensi risiko sepsis, terutama disebabkan oleh patogen *Streptococcus pneumoniae* (Origa, 2017).

Infeksi tambahan dapat timbul dari beberapa sumber, termasuk jamur, malaria, protozoa, *neisseria*, dan lain sebagainya. Trombosis setelah splenektomi, meski jarang, merupakan komplikasi pasca operasi tambahan yang mungkin timbul (Rujito, 2021; Kemenkes, 2018).

5) Transplantasi sumsum tulang

Sejauh ini, satu-satunya pendekatan terapeutik untuk thalassemia mayor terbatas pada transplantasi sumsum tulang, juga dikenal sebagai transplantasi sel punca hematopoietik (HSCT). Pasien yang mendapatkan pengobatan khelasi besi yang tidak memadai merupakan salah satu dari tiga faktor risiko signifikan yang memengaruhi hasil transplantasi, hepatomegali, dan fibrosis portal. 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 (Origa, 2017).

6) Vaksinasi

Penting untuk memastikan bahwa pasien thalassemia mendapatkan vaksinasi dengan cara yang ideal, karena orang-orang ini termasuk dalam kategori berisiko tinggi karena sering melakukan transfusi darah dan operasi splenektomi. Evaluasi rutin dan penyelesaian segera status imunisasi sangat penting. Pemberian vaksinasi pneumokokus dimulai pada usia 2 bulan, dilanjutkan dengan dosis booster pada usia 24 bulan. Pemberian imunisasi Hepatitis B dianggap wajib karena sering terjadi transfusi di antara pasien. Surveilans dilakukan setiap tahun untuk menilai status hepatitis. Individu yang dites positif HIV atau sedang menjalani pengobatan hepatitis C dikontraindikasikan untuk vaksinasi hidup. Pemberian vaksinasi influenza dilakukan setiap tahun. Status vaksinasi pasien yang dijadwalkan untuk splenektomi harus lebih dipertimbangkan dengan cara yang lebih serius (Kemenkes, 2018).

7) Dukungan psikososial

Tujuan utama penatalaksanaan pertumbuhan dan perkembangan dari pediatri sosial dalam konteks thalassemia adalah untuk menyebarluaskan pengetahuan tentang penyakit, komplikasi yang terkait, dan efek komprehensif pada pertumbuhan dan perkembangan, perilaku, dan manajemen secara keseluruhan. Profesional perawatan kesehatan diharuskan untuk memberikan layanan konseling dan menciptakan lingkungan yang

mendorong pasien dan orang tua untuk secara terbuka mengomunikasikan emosi dan kekhawatiran mereka. Pemantauan tumbuh kembang secara berkala dilakukan sesuai dengan usia anak. Bayi di bawah usia satu tahun dipantau setiap bulan, sedangkan balita dipantau setiap tiga bulan. Anak-anak usia sekolah dan remaja menjalani pemantauan setiap enam bulan sekali. Praktik ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi penyakit atau masalah terkait perkembangan dan perilaku anak sejak dini. Ini melibatkan penggunaan instrumen skrining perkembangan dan perilaku yang disesuaikan dengan usia anak, termasuk alat umum dan khusus. Identifikasi terus menerus dan intervensi gangguan psikologis diperlukan. Selain itu, penting untuk melakukan evaluasi fungsi kognitif untuk mengevaluasi tingkat persiapan sekolah di kalangan anak muda (Ali *et al.*, 2021; Kemenkes, 2018).

g. Pemantauan

1) Terapi

- a) Pemeriksaan kadar ferritin setiap 1-3 bulan, karena kecenderungan kelebihan besi sebagai akibat absorpsi besi meningkat dan transfusi darah berulang.
- b) Efek samping kelasi besi yang dipantau : demam, sakit perut, sakit kepala, gatal, sukar bernapas. Bila hal ini terjadi kelasi besi dihentikan.

2) Tumbuh kembang

1. Anemia kronis memberikan dampak pada proses tumbuh kembang, sehingga diperlukan perhatian dan pemantauan tumbuh kembang penderita.
2. Anemia kronis dan kelebihan zat besi dapat menimbulkan fungsi jantung (gagal jantung), hepar (gagal hepar), gangguan endokrin (diabetes melitus, hipoparatiroid) dan fraktur patologis (Liansyah & Herdata, 2018).

2. Ferritin

a. Definisi ferritin

Ferritin adalah protein penyimpan zat besi utama yang ditemukan pada jaringan tubuh manusia. Ferritin terdiri dari 24 subunit dengan 2 tipe yaitu di hati (L) dan jantung (H), dengan berat molekul 19 dan 21 kDa. Subunit H memiliki peranan penting dalam mendetoksifikasi secara cepat oleh karena aktivitas feroksidasinya, dimana oksidasi besi menjadi bentuk Fe^{+3} . Subunit L memfasilitasi nukleasi besi, mineralisasi dan cadangan besi jangka panjang (Puspitaningrum et al., 2016).

Fungsi ferritin ialah sebagai penyimpanan zat besi terutama di dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Ferritin serum menyatakan cadangan protein penyimpan zat besi dalam tubuh dan juga merupakan protein fase akut yang nilainya akan meningkat pada keadaan inflamasi akut maupun kronis (Aliviameita.A & Puspitasari, 2019; Puspitaningrum *et al.*, 2016). Serum ferritin menjadi marker penting dalam penentuan jumlah besi total

dalam tubuh dan memiliki peranan penting dalam berbagai kondisi seperti inflamasi, neurodegenerasi, dan penyakit malignasi (Daud, 2020).

b. Pemeriksaan Ferritin

1) Prinsip

Menggabungkan metode *sandwich immunoassay enzim* satu langkah dengan deteksi fluoresen akhir (ELFA).

Wadah Fase Padat (SPR®) berfungsi sebagai fase padat serta alat pipet untuk pengujian. Reagen untuk pengujian siap digunakan dan dimasukkan ke dalam strip reagen yang tersegel. Semua langkah pengujian dilakukan secara otomatis oleh instrumen. Media reaksi disiklus masuk dan keluar dari SPR beberapa kali. Enzim konjugat mengkatalis hidrolisis substrat menjadi fluoresen, fluoresen diukur pada 450 nm. Intensitas fluoresensi sebanding dengan konsentrasi antigen yang ada dalam sampel.

Nilai rujukan :

Laki-laki : 208-434 ng/ml

Perempuan : 45-159 ng/ml

Linearitas alat : 1.200 ng/ml

Bila didapat hasil kadar ferritin lebih besar dari 1.200 ng/ml dilakukan pengenceran hingga 1/10 atau 1/100 dalam buffer pengenceran.

2) Persiapan pasien

- Pasien diminta puasa 8 - 12 jam

- 3) Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan
 - Hemolisis
 - Lipemik
 - Ikterik
- 4) Faktor yang bisa menyebabkan tinggi palsu
 - Inflamasi
 - Konsumsi alkohol
 - Diet tinggi zat besi
- 5) Faktor yang bisa menyebabkan rendah palsu
 - Perdarahan pada kehamilan
 - Perdarahan pada usus
 - Kehilangan banyak darah pada menstruasi berat

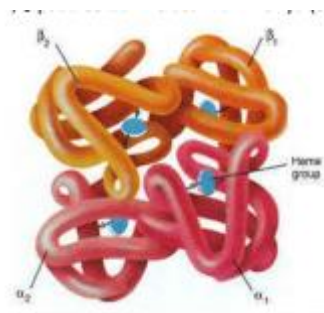
3. Hemoglobin

a. Definisi hemoglobin

Hemoglobin adalah molekul protein tetramerik terdiri dari protoporphyrin dan besi, yang ditemukan di eritrosit (sel darah merah) semua vertebrata. Hemoglobin berperan dalam proses respiratori, yaitu sebagai transport oksigen (O_2) dari paru-paru ke jaringan-jaringan tubuh dan membawa kembali karbondioksida (Wulandari, 2018).

Hemoglobin tersusun atas sebuah protein yang disebut globin yang terdiri atas empat rantai polipeptida. Empat polipeptida tersebut merupakan gabungan antara dua rantai alfa dan dua rantai

beta globin. Masing-masing rantai polipeptid tersebut mengikat sebuah pigmen non protein yang disebut heme. Heme mengandung ion besi (Fe^{2+}) pada bagian tengahnya, yang dapat berikatan dengan oksigen secara reversibel. Hemoglobin merupakan sebuah protein pigmen yang berwarna merah dalam kondisi mengikat oksigen dan berwarna kebiruan dalam kondisi kurang oksigen. Oleh karena itu, darah di pembuluh arteri yang merupakan darah kaya oksigen akan berwarna merah, sedangkan darah di vena yang merupakan darah dengan kandungan oksigen rendah, akan berwarna kebiruan (Rosita *et al.*, 2019).



Gambar 3. Molekul Hemoglobin (Wulandari, 2018)

b. Pemeriksaan hemoglobin

1) Metode Sianmethemoglobin

Prinsip pemeriksaan :

Drabkins yang mengandung kalium sianida dan kalium feroksida jika ditambahkan dengan darah akan membentuk reaksi kimia. Ferrisianida akan mengubah Fe dalam hemoglobin dari ferro (Fe^{2+}) menjadi ferri (Fe^{3+}) membentuk

methemoglobin. Kemudian kalium sianida membentuk sianmethemoglobin dengan warna yang stabil. Dan diukur pada fotometer dengan panjang gelombang 540 nm (Aini, 2021)

2) Metode Automatik

Prinsip pemeriksaan :

Hemoglobin diukur dengan metode kolorimetri. Larutan WBC/HGB dialirkan ke bak HGB di mana gelembung dicampur dengan sejumlah lisis, yang mengubah hemoglobin menjadi hemoglobin kompleks yang diukur pada 525 nm. Sebuah LED dipasang di satu sisi kamar dan memancarkan seberkas cahaya monokromatik, yang panjang gelombang pusatnya adalah 525nm. Cahaya melewati sampel dan kemudian diukur dengan sensor optik yang dipasang di sisi berlawanan. Sinyal tersebut diperkuat dengan tegangan yang terukur kemudian dibandingkan dengan pembacaan blangko kosong. Dan HGB diukur dan dihitung dalam alat penghitung otomatis (Mindray, 2015).

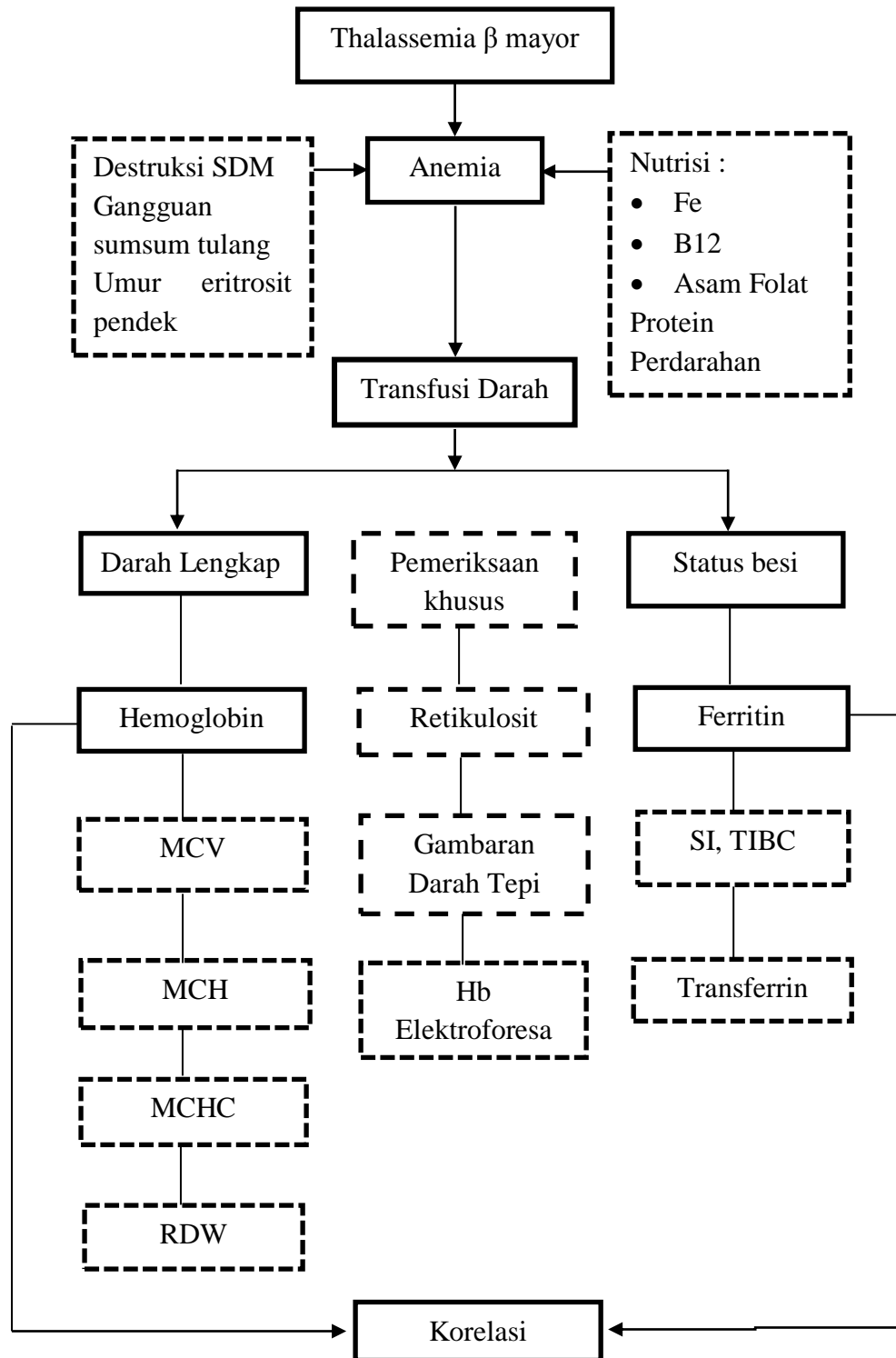
2. Hubungan antara Kadar Ferritin dan Hemoglobin pada Thalassemia

Pada pasien thalassemia, hemoglobin mengalami penghancuran (hemolisis). Penghancuran terjadi karena adanya gangguan sintesis rantai hemoglobin atau rantai globin. Kelainan genetik pada penderita thalassemia terdapat pada pembentukan rantai globin yang menyebabkan

eritrosit lebih cepat lisis. Akibatnya penderita harus menjalani transfusi seumur hidup (Liansyah & Herdata, 2018).

Transfusi darah berulang pada pasien thalassemia mayor dibutuhkan untuk mempertahankan kelangsungan dan kualitas hidupnya. Di sisi lain, transfusi darah yang terus menerus dapat menyebabkan terjadinya penimbunan besi dalam tubuh. Kelebihan besi yang terus berlangsung menyebabkan penimbunan di jaringan berbagai organ. Kadar ferritin diketahui memiliki hubungan dengan kelebihan besi dalam tubuh. Pemeriksaan kadar *ferritin serum* secara berkala digunakan untuk merespon terapi kelasi besi (Rafika *et al.*, 2019).

B. Kerangka Pikir



Gambar 4. Kerangka Pikir

Keterangan :



: Faktor lanjutan



: Faktor yang tidak diproses

C. Hipotesis

Berdasarkan pokok-pokok permasalahan dan kajian teoritis yang telah dikemukakan diatas, maka hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat korelasi positif antara kadar serum ferritin dan kadar hemoglobin pada pasien thalassemia di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri.