

BAB II

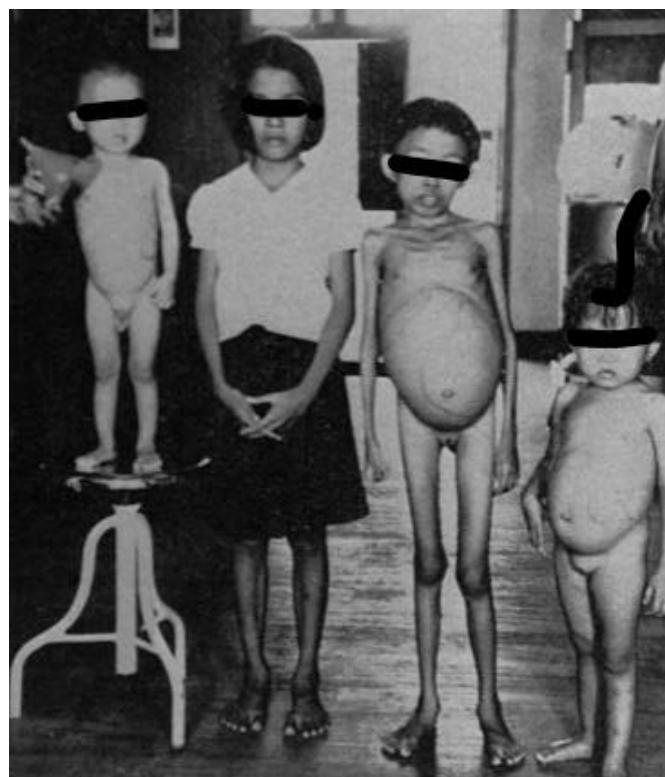
TINJAUAN PUSTAKA

A. Thalassemia

1. Sejarah Awal Thalassemia

Thalassemia pertama kali di temukan pada imigran Mediterranean di Amerika Serikat oleh seorang dokter di Detroit USA bernama Thomas B. Cooley (1871 – 1945). Cooley pertama kali menyebutkan apa yang sekarang diketahui sebagai thalassemia pada jurnal *Transactions of the America Pediatric Society* dengan judul “*A Series of Cases of Splenomegaly in Children, with Anemia and Peculiar Bone Changes*” pada tahun 1925, yang ditulis bersama dengan Dr. Pearl Lee. Pada jurnal Cooley menyebutkan terdapat 4 anak dengan anemia dan splenomegaly, pembesaran liver, perubahan warna kulit dan sclera, dan tidak terdapat bilirubin di urine (Gambar 1). Eritrosit mereka menunjukkan peningkatan resistensi terhadap cairan hipotonik, leukositosis sedang, dan terdapat sel darah merah berinti di apusan darah tepi. Disamping itu ada penampilan mongoloid aneh yang disebabkan oleh pembesaran tulang tengkorak dan wajah. Pada jurnal selanjutnya Cooley memberikan deskripsi yang lengkap tentang apa yang mendekati β thalassemia. Untuk membedakan kelainan ini dari kelompok anemia anak yang lain maka kelainan ini disebut sebagai “*Von Jaksch's anemia*” (Weatherall & Clegg, 2001).

Baru pada tahun 1932 kata thalassemia pertama kali di pakai oleh Whipple dan Bradford. Kata thalassemia berasal dari bahasa Yunani yang berarti ‘anemia of the sea’ atau berarti anemia laut yang menunjukan wilayah pertama kali ditemukannya penyakit ini yaitu di daerah sekitar Laut Tengah atau Mediterranean. Selanjutnya anemia ini sering disebut sebagai Cooley’s anemia, anemia splenic, atau Mediterranean anemia (Weatherall & Clegg, 2001).

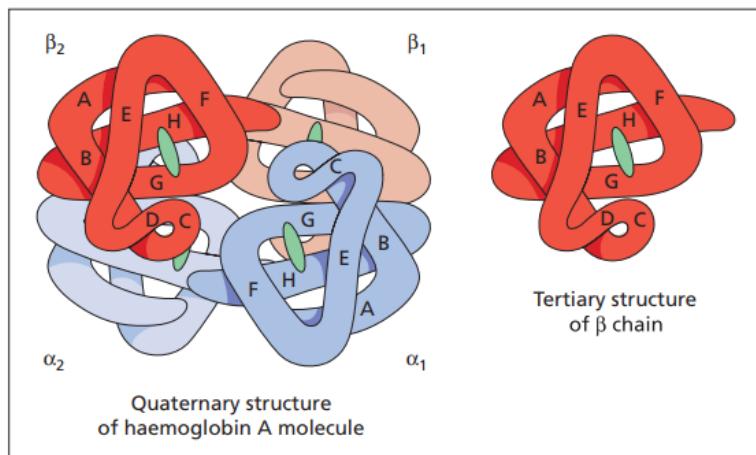


Gambar 1 Anak pertama yang di diagnosa menderita haemoglobin E β thalassemia (Weatherall & Clegg, 2001).

2. Definisi Thalassemia

Thalassemia merupakan sekumpulan gangguan paling umum dari anemia herediter. Thalassemia merupakan penyakit yang bersifat kongenital herediter yang diturunkan secara autosomal dari orang tua ke anaknya.

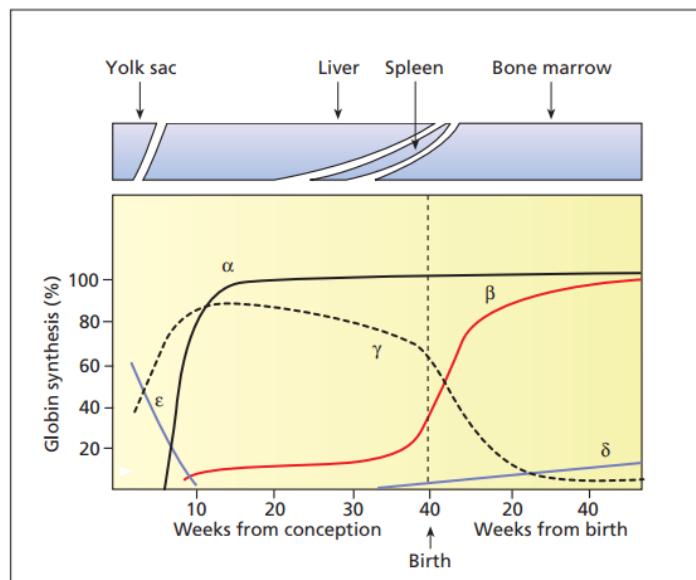
Thalassemia disebabkan oleh kelainan sintesis dari satu atau lebih rantai untuk membentuk haemoglobin normal, sehingga terjadi anemia hemolitik. Anemia hemolitik menyebabkan kerusakan pada eritrosit sehingga umur eritrosit menjadi pendek atau kurang dari 120 hari (Ganie, 2005; Bell & Sallah, 2005; Mandleco & pott, 2007).



Gambar 2 Struktur Molekul Hemoglobin (Bain, 2006)

Thalassemia termasuk dalam penyakit hemoglobinopati. Hemoglobin yang terkandung di dalam sel darah merah sangat penting bagi kehidupan manusia, menjadi sarana transportasi oksigen ke jaringan. Hemoglobin manusia tersusun dari persenyawaan antara hem dan globin, dimana hem terdiri dari zat besi (atom Fe) sedangkan globin berupa rantai polipeptida. Tetramer hemoglobin polipeptida normal dibentuk oleh dua rantai α dan dua rantai β yang saling bertautan satu sama lain (Gambar 2). Sintesis rantai globin sudah dimulai sejak masa embrio di dalam kandungan sampai dengan 8 minggu hingga akhir masa kehamilan. Organ yang berperan dalam sintesa globin pada periode ini adalah hati, limpa, dan sumsum tulang -

(Gambar 3). Komposisi haemoglobin orang dewasa terdiri dari 97 % HbA ($\alpha 2\beta 2$), 2 – 3 % HbA2 ($\alpha 2\delta 2$), dan sekitar 1 % HbF ($\alpha 2\gamma 2$) (Ganie, 2005) ; (Bain, 2006).



Gambar 3 Sintesis Rantai Globin di awal Kehidupan (Bain, 2006)

3. Jenis-jenis Thalassemia

Kelainan genetik yang menyebabkan berkurang atau tidak adanya produksi dari atau atau lebih rantai globin menyebabkan berbagai macam kelainan klinis. Thalassemia di bedakan menjadi :

a. Thalassemia α

Rantai globin α dikode oleh dua pasang gen yang terletak di lengan pendek kromosom 16. Oleh karena itu, thalaasemia α diklasifikasikan menjadi empat sindrom berdasarkan pada kelainan yang diturunkan ada dalam satu atau lebih dari empat gen globin α (Bell & Sallah, 2005).

Tabel 1 Fenotip dan Genotip α -Thalassemia

Fenotip	Genotip	Jumlah Gen yang Terpengaruh
Normal	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	0
α -Thalassemia-2 (Silent carrier)	$-\alpha / \alpha\alpha$	1
α -Thalassemia-1 (Minor)	$-- / \alpha\alpha$ or $-\alpha / -\alpha$	2
Hb H disease	$--/- \alpha$	3
Hb Bart's hydrops fetalis	$-- / --$	4

(Sumber : Bell & Sallah, 2005).

α -thalassemia-2 (*Silent carrier*) umum ditemukan di wilayah Asia Tenggara dan Melanesia. Thalassemia trait terjadi apabila terjadi kerusakan hanya pada 1 gen, sehingga orang tersebut tidak mengalami gangguan hematologis atau tanpa gejala. Thalassemia carrier sudah ada sejak lahir dan akan terus ada selama hidup penderita, dan penderita tersebut bisa menurunkan gen thalassemianya pada keturunannya (Ganie, 2005 ; Hokenberry & Wilson, 2009).

Pada α -Thalassemia-1 (minor) terjadi kerusakan pada 2 gen α . Individu dengan α -thalassemia minor biasanya tidak menunjukkan gejala, pada sediaan apus darah tepi ditemukan mikrositosis dan hipokromia (Bell & Sallah, 2005). Pada kelainan Hemoglobin H terjadi kerusakan pada 3 gen α dan disertai dengan berbagai variasi derajat anemia. Kelainan ini lebih umum terjadi di Asia daripada Mediterranean, dan lebih jarang lagi terjadi di Afrika dan Amerika. Akumulasi dari Hb H menyebabkan kerusakan dan hemolisis pada sel darah merah. Anemia

ringan sampai sedang dan splenomegali umum ditemukan pada individu dengan Hb H (Bell & Sallah, 2005).

Hydrop fetalis dengan Hb Bart's terjadi karena kerusakan pada 4 gen α . *Hydrop fetalis* biasanya menyerang janin. Banyak dari janin ini bertahan hingga trimester kedua atau bahkan ketiga masa kehamilan. Namun selama periode pertumbuhan dan perkembangan yang cepat, janin tanpa gen globin akan menderita anemia berat, hipoksia, gagal jantung, dan sering mengembangkan anomali janin termasuk organ, motorik dan disfungsi kognitif. Hampir semua janin dengan sindrom *Hydrops fetalis* Hb Bart's lahir mati atau mati tak lama setelah lahir (Chui & Waye, 1998 ; Chui, 2005).

b. Thalassemia β

Produksi rantai globin β dikode oleh dua gen yang terletak pada kromosom 11. Penurunan (β^+) atau tidak adanya (β^0) sintesis rantai β yang disebabkan oleh jenis mutasi pada gen globin β mengarah ke gejala klinis yang berbeda dari thalassemia β . Tiga kondisi klinis dan hematologi dari peningkatan keparahan dari β thalassemia yaitu *carrier*, thalassemia intermedia, dan talasemia mayor (Bell & Sallah, 2005).

Carrier β -thalassemia secara klinis tidak menunjukkan gejala. Tanda hematologi yang khas adalah mikrositosis (berkurang volume sel darah merah), hipokromia (berkurangnya Hb konten sel darah merah), peningkatan level HbA2 (komponen minor dari Hb dewasa) (Cao & Galanello,2010).

β^+ - thalassemia minor mempunyai ciri hipokromik dan mikrositik pada gambaran darah tapi pasien biasanya tanpa gejala. Sindrom ini sering ditemukan secara tidak sengaja saat pemeriksaan untuk gejala yang tidak ada hubungannya dengan thalassemia. Terdapat anemia ringan atau tidak ada anemia (Hb 10-11 g/dL). *Mean corpuscular volume* (MCV) dan *Mean corpuscular haemoglobin* (MCH) rendah tapi jumlah sel darah merah tinggi. Perubahan morfologi sel darah merah meliputi mikrosit, sel target, kadang poikilosit, hipokromia dan *basophilic stippling* (Bell & Sallah, 2005).

Thalassemia intermedia merupakan kondisi antara thalassemia minor dan mayor. Thalassemia intermedia diilustrasikan pada tahun 1955 oleh Rietti, Greppi dan Micheli, yang menggambarkan pasien sebagai ‘secara hematologi terlalu parah untuk disebut minor, tetapi terlalu ringan untuk disebut mayor’. Beberapa pasien thalassemia intermedia tanpa gejala sampai kehidupan dewasa, sedangkan yang lain mulai menunjukkan gejala sejak usia 2 tahun. Penderita thalassemia ini mungkin memerlukan transfusi darah secara berkala (Taher *et al.*, 2006).

Homozigot β^0 -thalassemia atau thalassemia mayor merupakan hasil dari tidak adanya sintesis dari rantai globin β . Agregat rantai α membentuk badan inklusi yang merusak membran sel darah merah dan menyebabkan kerusakan sel-sel ini baik di sumsum tulang atau di limpa. Individu dengan thalassemia mayor biasanya menunjukkan gejala mulai pada usia 2 tahun dan membutuhkan transfusi darah rutin untuk bertahan

hidup. Masalah makan, diare, lekas marah, serangan demam berulang, dan pembesaran perut, yang disebabkan oleh splenomegali, dapat terjadi. Jika program transfusi reguler yang mempertahankan konsentrasi Hb minimum 9,5-10,5 g/dL dimulai, kemudian pertumbuhan dan perkembangan normal sampai usia 10-11 tahun. Setelah usia 10–11 tahun, individu yang terkena berisiko terserang komplikasi parah terkait kelebihan zat besi pasca transfusi. Pasien dengan thalassemia mayor memiliki mikrositik berat dan anemia hipokromik, disertai dengan rendahnya volume sel rata-rata (MCV) dan rata-rata sel darah merah (MCH). Apusan darah tepi menunjukkan mikrositosis dan hipokromia, anisositosis, poikilositosis (bentuk tear drop dan oval), dan sel darah merah berinti (misalnya eritroblas) (Bell & Sallah, 2005 ; Cao & Galanello, 2010).

4. Diagnosis Thalassemia

Thalassemia yang bergantung pada transfusi adalah pasien yang membutuhkan transfusi secara teratur seumur hidup. Thalassemia didiagnosis berdasarkan kriteria anamnesis, pemeriksaan fisis, dan laboratorium. Manifestasi klinis thalassemia mayor umumnya sudah dapat dijumpai sejak usia 6 bulan (Kemenkes, 2018).

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia, diagnosis thalassemia dilakukan dengan cara sebagai berikut :

a. Anamnesis

- 1) Pucat kronik; usia terjadinya pucat perlu ditanyakan.
- 2) Pada thalassemia β /HbE usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih tua.
- 3) Riwayat transfusi berulang; anemia pada thalassemia mayor memerlukan transfusi berkala.
- 4) Riwayat keluarga dengan thalassemia dan transfusi berulang.
- 5) Perut tampak buncit karena adanya hepatosplenomegali
- 6) 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%.
- 7) Riwayat tumbuh kembang dan pubertas terlambat.

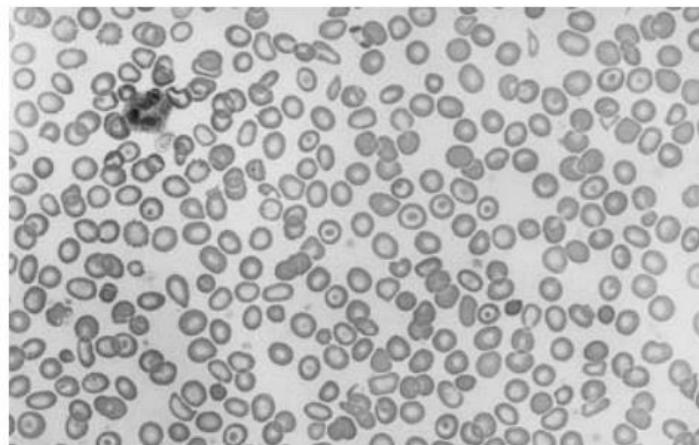
b. Pemeriksaan Fisik

Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisik pada anak dengan thalassemia yang bergantung transfusi adalah pucat, sclera 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.

c. Pemeriksaan Laboratorium

- 1) Darah Perifer Lengkap (DPL)

- a) Anemia yang dijumpai pada thalassemia mayor cukup berat dengan kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL.
 - b) 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 suscetible to storage changes*).
- 2) 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 (menunjukan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis) (Gambar 4).
 - b) Total hitung dan neutrofil meningkat.
 - c) Bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia.



Gambar 4 Gambaran darah tepi pasien β thalassemia (Weatherall & Clegg, 2001).

3) *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 *carrier* memiliki eritrosit mikrositik yang uniform sehingga tidak atau hanya sedikit ditandai dengan peningkatan RDW. Thalassemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan RDW yang tinggi nilainya.

4) Retikulosit

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

5) Elektroforesis Hemoglobin

Beberapa cara pemeriksaan elektroforesis hemoglobin yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan Hb varians kuantitatif (*electrophoresis cellose acetat membrane*), HbA2 kuantitatif (metode mikrokolom), HbF (alkali denaturasi modifikasi Betke 2

menit), atau pemeriksaan elektroforesis menggunakan *capillary hemoglobin electrophoresis*.

- 6) Elektroforesis Hemoglobin dengan metode *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*
 - a) Sebagai alat ukur kuantitatif HbA2 dan HbF, dan dapat dipakai untuk mengidentifikasi dan menghitung varian hemoglobin secara presuntif.
 - 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 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.
 - Pada thalassemia β^+ ringan HbA2 3,6 - 4,2%.
 - Pada thalassemia heterozigot β^0 dan β^+ berat HbA2 4 - 9%.
 - HbA2 lebih dari 20% menandakan adanya HbE. Jika hemoglobin didominasi oleh HbF dan HbE, maka sesuai dengan diagnosis thalassemia β /HbE.
 - c) HbA2 normal tidak langsung menyingkirkan diagnosis thalassemia.
 - HbA2 dapat menjadi lebih rendah dari kadar sebenarnya akibat kondisi defisiensi besi, sehingga diperlukan terapi

defisiensi besi sebelum melakukan HPLC ulang untuk menilai kuantitas subtipe Hb.

- Feritin serum rendah merupakan petunjuk adanya defisiensi besi, namun tidak menyingkirkan kemungkinan thalassemia trait. Apabila kemungkinan defisiensi besi telah disingkirkan, nilai HbA₂ normal, namun indeks eritrosit masih sesuai dengan thalassemia, maka dapat dicurigai kemungkinan thalassemia α , atau koeksistensi thalassemia β dan δ .

7) Analisis DNA

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

- a) Ketidakmampuan untuk mengonfirmasi hemoglobinopati dengan pemeriksaan hematologi:
 - Diagnosis thalassemia β mayor yang telah menerima transfusi berulang. Diagnosis dapat diperkuat dengan temuan pembawa sifat thalassemia beta pada orang tua.
 - Identifikasi *carrier* dari thalassemia β , thalassemia β dengan HbA₂ normal, thalassemia α^0 , dan beberapa thalassemia α^+ .
 - Identifikasi varian hemoglobin yang jarang.
- b) Keperluan konseling genetik dan diagnosis prenatal.

5. Tindakan Preventif dan Kontrol

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 prenatal (Kemenkes, 2018).

a. Edukasi

Edukasi kepada 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 serta pengetahuan tentang gejala awal thalassemia harus diajarkan di sekolah. Media massa dapat berperan lebih aktif menyebarluaskan informasi tentang thalassemia, meliputi gejala awal, cara penyakit diturunkan dan cara pencegahannya (Kemenkes, 2018).

b. Skrining (*carrier testing*)

Skrining thalassemia ditujukan untuk menjaring karier thalassemia pada suatu populasi, idealnya dilakukan sebelum memiliki anak,

bertujuan untuk mengidentifikasi individu dan pasangan karier. Selain untuk mengidentifikasi skrining bertujuan untuk menginformasikan kemungkinan mendapat anak dengan thalassemia dan pilihan yang dapat dilakukan untuk menghindarinya. Target utama skrining adalah penemuan $\text{-}\beta$ - dan α° 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. Target populasi yang di skrining (Kemenkes, 2018) :

- 1) Anggota keluarga dari penderita thalassemia mayor, intermedia, dan *carrier*.
- 2) Ibu hamil dan pasangannya saat pemeriksaan antenatal (skrining antenatal)
- 3) Pasangan yang berencana memiliki anak (skrining prakonsepsi)
- 4) Pasangan yang akan menikah (skrining pramarital)
- 5) Skrining massal untuk identifikasi *carrier*

c. Konseling Genetik

Informasi dan konseling genetika harus tersedia ditempat skrining karier untuk thalassemia dilakukan. Tenaga kesehatan tidak boleh memaksa orang untuk menjalani skrining dan harus mampu memberikan informasi pada peserta skrining. 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. Sebagai contoh apabila ada pasangan yang teridentifikasi sebagai *carrier*, jika hanya salah satunya saja tidak masalah. Namun apabila keduanya *carrier*, maka perlu diinformasikan jika mereka tetap memutuskan untuk menikah kemungkinan keturunan mereka menderita thalassemia mayor sebesar 25%. Keputusan tetap tergantung dari pasangan tersebut, apakah akan batal menikah, menikah tapi tidak mempunyai keturunan, atau tetap menikah dan mempunya keturunan (Ganie, 2005).

d. Diagnosis Prenatal

Tujuan dari diagnosis prenatal adalah untuk mengetahui sedini mungkin apakah janin yang sedang di kandung menderita thalassemia mayor (Ganie, 2005). 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*). 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) (Kemenkes, 2018).

6. Tata Laksana Thalassemia

Pengobatan thalassemia sampai saat ini belum sampai pada tingkat penyembuhan. Pengobatan saat ini hanya untuk memperpanjang usia

harapan hidup dan memperbaiki kualitas hidup penderita thalassemia. Pengobatan thalassemia berbeda-beda tergantung dari derajat keparahan penyakitnya. Seperti penderita thalassemia trait yang cenderung ringan atau tanpa gejala membutuhkan pengobatan yang ringan atau bahkan tidak perlu pengobatan. Namun untuk penderita thalassemia mayor memerlukan tindakan khusus. Terapi utama untuk penderita thalassemia mayor berupa transfusi darah, terapi kelasi besi, serta terapi menggunakan asupan suplemen. Selain itu, terdapat pula perawatan berupa Splenektomi, transplantasi sumsum tulang, dan vaksinasi (Putri, 2005 ; Kemenkes, 2018).

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia, tata laksana penderita thalassemia adalah sebagai berikut :

a. 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 $Hb < 7\text{ g/dL}$ setelah 2x pemeriksaan dengan selang waktu > 2 minggu, tanpa adanya tanda infeksi atau didapatkan nilai $Hb < 7\text{ gr/dL}$ dan dijumpai gagal tumbuh, dan/atau deformitas tulang akibat thalassemia.

Evaluasi perlu dilakukan sebelum melakukan transfusi untuk pertama kali. Pasien perlu menjalani pemeriksaan laboratorium berikut sebelum memulai transfusi pertama :

- 1) Profil besi: feritin serum, *serum iron* (SI), *total iron binding capacity* (TIBC)
- 2) Kimia darah berupa uji fungsi hati; *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT), *Prothrombine Time* (PT), *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT), albumin, bilirubin indirek, dan bilirubin direk.
- 3) Fungsi ginjal : ureum, kreatinin
- 4) Golongan darah: ABO, Rhesus
- 5) Marker virus yang dapat ditransmisikan melalui transfusi darah, yaitu antigen permukaan Hepatitis B (HbsAg), antibody Hepatitis C (anti-HCV), dan antibodi HIV (anti-HIV).
- 6) *Bone age.*

Keluarga atau pasien diinformasikan mengenai kegunaan dan risiko transfusi, kemudian menandatangani 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*.

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 dilakukan untuk menyiapkan darah yang aman. Tersedianya komponen darah yang aman akan menunjang pemberian transfusi darah secara rasional dan berdasarkan indikasi yang tepat. Bila terjadi reaksi transfusi, tata laksana disesuaikan berdasarkan berat ringannya reaksi transfusi (Kemenkes, 2018).

b. 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 atau *liver iron concentration* (LIC). *Liver Iron Concentration* 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 $>70\%$, atau apabila transfusi sudah diberikan sebanyak 10 - 20 kali atau sekitar 3-5 liter. 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).

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.

c. 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.

Beberapa suplemen yang perlu diberikan pada pasien thalassemia adalah sebagai berikut :

- 1) Pemberian suplementasi zink memberikan manfaat yang bermakna pada kecepatan tinggi tubuh dan densitas tulang.

- 2) Vitamin D diberikan pada pasien dengan kadar 25-hidroksi vitamin D di bawah 20 ng/dL, diberikan sekali seminggu hingga mencapai kadar normal.
- 3) Suplemen kalsium diberikan pada pasien dengan asupan kalsium yang rendah.
- 4) Vitamin E berperan untuk mengurangi aktifitas platelet dan mengurangi stress oksidatif. Vitamin E dapat pula melindungi membran eritrosit sehingga tidak mudah lisis dan secara bermakna meningkatkan kadar Hb.
- 5) Vitamin C berperan untuk memindahkan besi dari penyimpanan di intraselular dan secara efektif meningkatkan kerja desferoksimin untuk meningkatkan ekskresi besi.
- 6) Asam folat

Rekomendasi diet berbeda pada tiap pasien tergantung pada riwayat nutrisi, komplikasi dan status tumbuh kembang. 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 alcohol. Makanan yang rendah zat besi, dapat mengganggu penyerapan zat besi, atau banyak mengandung kalsium dapat dikonsumsi lebih sering misalnya sereal dan gandum.

d. Splenektomi

Splenektomi merupakan suatu tindakan pengangkatan organ limpa. Diharapkan pasca splenektomi, kebutuhan transfusi darah akan berkurang sehingga dapat mengurangi efek samping akibat transfusi darah. Tindakan splenektomi harus dipertimbangkan secara matang karena adanya risiko infeksi pasca tindakan. Idealnya saat merencanakan tindakan splenektomi diberikan vaksinasi terhadap hepatitis B, pneumokokus, dan *H. influenza* dalam kurun waktu 2 minggu sebelum atau 2 minggu sesudah tindakan operasi dilakukan. Sayangnya hal ini belum dapat dilakukan karena biaya yang diperlukan cukup besar. Komplikasi tersering pasca splenektomi adalah infeksi berat dan trombositosis. Pasien pasca-splenektomi memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi berat dibandingkan dengan populasi normal (Andriastuti *et al.*, 2011 ; Kemenkes, 2018).

Splenektomi dapat dipertimbangkan pada beberapa indikasi di bawah ini:

- 1) 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).
- 2) Kondisi hipersplenisme ditandai oleh splenomegali dan leukopenia atau trombositopenia persisten, yang bukan disebabkan oleh penyakit atau kondisi lain.

- 3) Splenektomi dapat mengurangi kebutuhan transfusi darah secara signifikan hingga berkisar 30-50% dalam jangka waktu yang cukup lama. Splenomegali massif yang menyebabkan perasaan tidak nyaman dan berisiko untuk terjadinya infark dan ruptur bila terjadi trauma.
- e. 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. 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 (Kemenkes, 2018).
- f. 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. 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 (Kemenkes, 2018).

g. Dukungan Psikososial

Secara umum tata laksana tumbuh kembang - pediatri social 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 (Kemenkes, 2018).

B. Toksisitas Besi

Pada manusia, sebagian besar zat besi terintegrasi di dalam globin protein yang memfasilitasi transportasi oksigen ke seluruh tubuh tubuh. Zat besi juga

penting dalam mengubah oksigen menjadi energi seluler yang bisa digunakan dengan berperan sebagai komponen kunci dalam rantai transfer elektron. Selain perannya dalam respirasi, zat besi juga dimanfaatkan sebagai co-faktor enzimatik dalam berbagai reaksi lainnya. Meskipun peran besi penting dalam tubuh, namun besi juga memiliki potensi menjadi sangat beracun dengan memfasilitasi pembentukan radikal bebas yang secara langsung dapat merusak DNA dan protein (Knovich, 2009).

Dalam tubuh tidak terdapat mekanisme untuk membuang kelebihan besi, sehingga pada keadaan normal absorpsi besi dan intake harus dijaga agar tidak terjadi akumulasi, yang mengakibatkan terjadinya hemosiderosis (penimbunan besi). Kelebihan besi dalam darah sebagai hasil dari perombakan eritrosit akan disimpan di jaringan dan sebagian akan digunakan kembali untuk eritropoiesis. Deposit Fe^{2+} yang berlebihan ke jaringan akan menyebabkan kerusakan serius terhadap organ. Terjadinya penimbunan besi disebabkan oleh beberapa hal diantaranya karena peningkatan absorbs besi, peningkatan asupan besi, dan transfusi eritrosit berulang (Hoffbrand, 2011).

Akumulasi besi merupakan konsekuensi yang telah diperhitungkan pada transfusi eritrosit jangka lama (Kiswari, 2014). Pada penderita thalassemia mayor, penimbunan besi terjadi karena transfusi darah berulang dan karena meningkatnya destruksi eritrosit. Dalam hal ini penimbunan besi tidak dapat dihindarkan, kecuali diberi terapi kelasi besi. Tiap 450 mL darah yang ditransfusikan mengandung sekitar 200 – 250 mg besi sedangkan besi / Fe yang keluar dari tubuh hanya 1 – 3 mg/hari (Hoffbrand, 2011).

Saat ini, ada dua alasan utama yang dianggap sebagai penyebab kerusakan sistem dan organ termasuk ginjal pada pasien dengan β -thalassemia mayor yaitu hipoksia kronis akibat anemia berkelanjutan, dan hemosiderosis. Endapan besi dalam jumlah besar dalam jaringan menghasilkan peningkatan produksi radikal bebas melalui reaksi Fenton, menyebabkan kematian sel dengan mengikat protein sel dan mengganggu fungsi (Smolkin *et al.*, 2008).

Jumlah katalitik besi menyebabkan peningkatan produksi radikal hidroksil melalui reaksi Fenton atau reaksi Haber-Weiss. Radikal hidroksil adalah radikal pengoksidasi yang sangat reaktif dan akan bereaksi dengan sebagian besar biomolekul dan menyebabkan peroksidasi membran lipid, denaturasi protein, dan hidroksilasi DNA. Peroksidasi lipid tidak hanya menyebabkan cedera lokal, tetapi juga menghasilkan produksi berbagai aldehida difus stabil. Salah satu organ yang mengalami kerusakan adalah ginjal. Radikal bebas mengakibatkan kerusakan *brush border* dari tubulus ginjal dan menyebabkan kerusakan sel sehingga fungsi ginjal terganggu (Loebstein, 1998 ; Vidyarni, 2017).

Penumpukan besi atau *iron overload* pada penderita thalassemia diakibatkan karena transfusi berulang setelah satu tahun (sekali dalam 2 - 4 minggu), akumulasi zat besi akan ditemukan di parenkim hati. Jumlah zat besi dapat melebihi kapasitas protein pengikat zat besi seperti ferritin dan transferin untuk mengikat besi. Besi yang tidak terikat akan membentuk radikal bebas dan menyebabkan kerusakan jaringan melalui proses oksidatif pada membran sel lipid, asam amino, protein, dan asam nukleat. Organ yang biasanya

terpengaruh oleh akumulasi zat besi adalah hati, pankreas, jantung, sendi, dan kelenjar endokrin, ginjal. Akumulasi besi dapat sebagai sumber dari stres oksidatif yang menyebabkan efek toksik pada sel epitel tubulus ginjal dan meningkatkan permeabilitas glomerulus yang pada akhirnya dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (Doloksaribu *et al*, 2017 ; Wirawan, 2003).

C. Serum Feritin

Feritin adalah senyawa penyimpanan besi utama dalam tubuh dan ada terutama di sel retikuloendotelial hati, limpa, dan sumsum tulang. Dalam jumlah kecil biasanya ditemukan dalam plasma, konsentrasi bervariasi antara 10 – 200 μg per liter. Konsentrasi rata-rata pada laki-laki dua kali lipat dari pada wanita, menunjukkan bahwa tingkat serum mencerminkan total cadangan tubuh (Wang *et al*, 2010). Fungsi feritin yaitu sebagai penyimpan zat besi. Zat besi yang berlebihan akan disimpan dalam bentuk feritin dan bila diperlukan dapat dimobilisasi kembali (Puspitaningrum *et al*, 2016).

Feritin adalah protein pengikat besi yang ada di intraseluler dan ekstraseluler. Apoferitin terdiri dari 24 subunit. Subunit terdiri dari dua jenis, disebut H dan L. Rasio subunit ini sangat bervariasi tergantung pada jenis jaringan, dan dapat berubah dalam kondisi inflamasi dan infeksi. Feritin pada jaringan berbeda mulai dari kaya dengan subunit H (kebanyakan ditemukan pada jantung dan ginjal) sampai kaya dengan subunit L (kebanyakan ditemukan pada hati dan limpa). Feritin juga ada di ekstraseluler ditemukan dalam serum, yang berfungsi sebagai penanda klinis penting dari status besi.

Feritin berfungsi sebagai komponen penting dari homeostasis besi. Peran utamanya adalah dalam penyerapan besi di mana berfungsi sebagai ferroxidase, mengubah Fe (II) menjadi Fe (III) (Knovich, 2009).

D. Tes Fungsi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam mempertahankan kesetabilan lingkungan di dalam tubuh manusia. Peran ginjal dalam tubuh yaitu mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit dan asam basa dengan cara menyaring darah, reabsorbsi air, serta ekskresi kelebihannya sebagai kemih. Selain itu ginjal juga mengeluarkan sisa hasil metabolisme yang berupa urea, kreatinin, asam urat, dan zat asing kimia (Rivandi & Yonata, 2015).

Untuk mengidentifikasi gangguan fungsi ginjal bisa dengan cara melakukan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium tersebut diantaranya adalah pemeriksaan ureum dan kreatinin serum (Verdiansah, 2016).

1. Ureum

Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme asam amino. Dalam katabolisme protein protein dipecah menjadi asam amino dan deaminasi amonia. Amonia dalam proses ini disintesis menjadi urea (Loho *et al*, 2016). Ureum disintesis di hati dan 95% dibuang oleh ginjal dan sisanya 5% dalam feses. Pada pengukuran ureum darah, bila ginjal tidak cukup mengeluarkan ureum maka kadaranya dalam darah akan meningkat. Semakin buruk fungsi ginjal maka kadar ureum darah akan semakin tinggi (Pantara, 2016).

2. Kreatinin

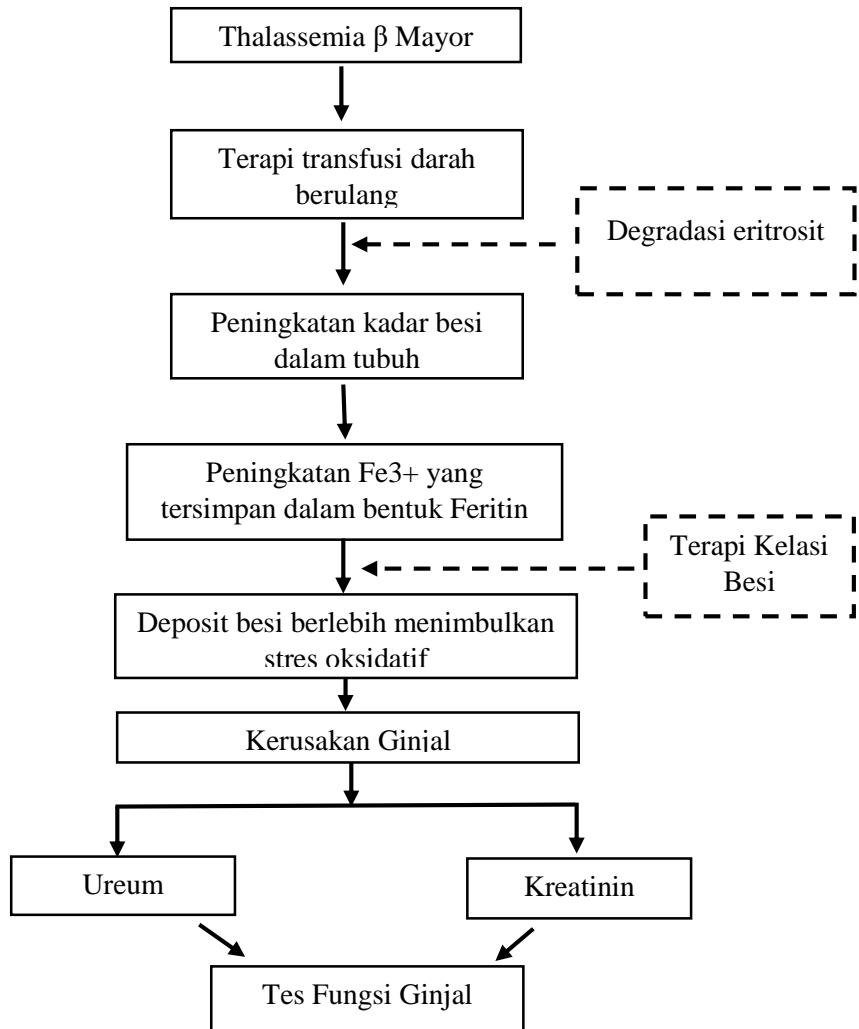
Kreatinin merupakan produk antara hasil dari peruraian kreatinin otot dan fosfokreatinin yang diekskresikan melalui ginjal. Kreatinin dihasilkan melalui pemecahan kreatinin fosfat selama kontraksi otot skeletal. Konsentrasi kreatinin dalam darah sebagai indikator fungsi ginjal. Pada kondisi fungsi ginjal normal, kreatinin dalam darah ada dalam jumlah konstan. Nilainya akan meningkat pada penurunan fungsi ginjal (Kemenkes, 2011).

E. Landasan Teori

Landasan teori pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

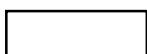
1. Thalassemia merupakan suatu kelainan genetik yang ditandai oleh penurunan sintesis hemoglobin (Hb).
2. Pengobatan penderita thalassemia berupa upaya untuk mempertahankan nilai Hb penderita dengan cara transfusi darah rutin seumur hidup terutama bagi penderita thalassemia mayor.
3. Pemberian transfusi darah yang berulang menimbulkan penimbunan zat besi dalam jaringan tubuh (*iron overload*).
4. *Iron overload* menyebabkan kerusakan organ - organ tubuh seperti hati, ginjal, jantung, tulang, dan pankreas.
5. Feritin merupakan penyimpan zat besi utama dalam tubuh. Kadar feritin serum berkorelasi dengan jumlah total simpanan zat besi.
6. Ureum dan kreatinin merupakan parameter untuk pemeriksaan fungsi ginjal.

F. Kerangka Pikir Penelitian

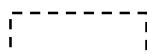


Gambar 5. Kerangka Pikir Penelitian

Keterangan :



: Faktor lanjutan



: Faktor yang tidak diproses



: Alur faktor lanjutan



: Alur faktor yang tidak diproses

G. Hipotesis

Terdapat korelasi antara kadar feritin serum dengan kadar ureum dan kreatinin serum pada pasien thalassemia β mayor di RSUD Dr.Moewardi.