

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

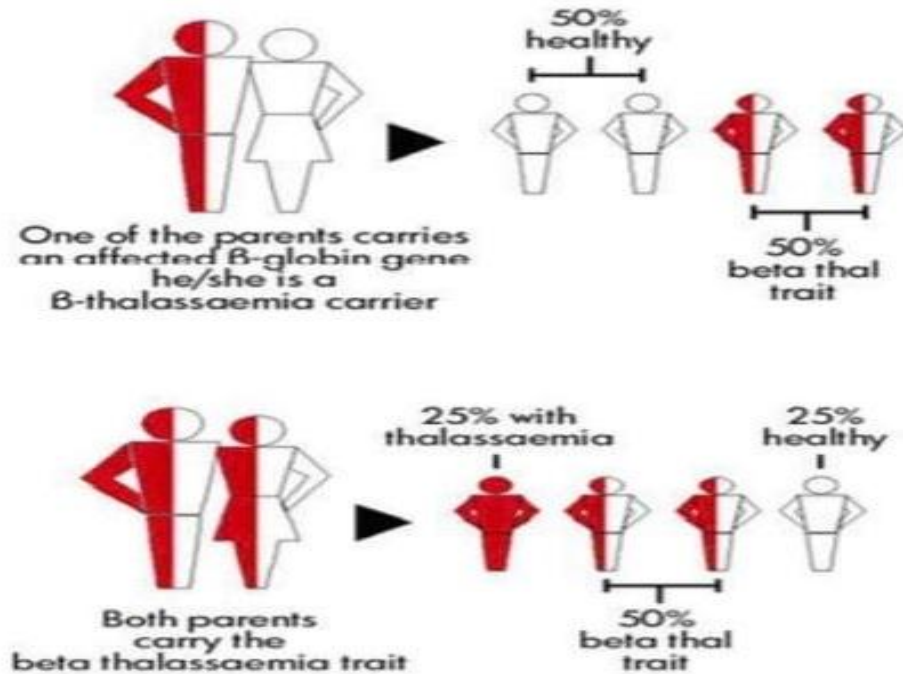
1. Talasemia

Talasemia berasal dari kata Yunani *thalassa* (Laut) dan *haema* yang berarti darah, penyakit ini pertama kali ditemukan pada orang-orang yang berasal dari Mediterania. Talasemia adalah salah satu penyakit keturunan yang paling banyak di dunia yang menyerang hampir semua golongan etnik. (Harahap, 2013). Talasemia ditandai dengan kondisi sel darah merah yang mudah rusak dan berumur lebih pendek dari sel darah merah normal yang umurnya 120 hari sehingga menyebabkan anemia. Talasemia merupakan sekelompok anemia mikrositik hipokrom (Susyanti; Prayustira, 2016).

Talasemia merupakan salah satu penyakit genetik terbanyak di dunia yang ditandai dengan tidak terbentuk atau berkurangnya salah satu rantai globin baik itu rantai globin α ataupun rantai globin β yang merupakan komponen penyusun utama molekul hemoglobin normal. Berdasarkan hal tersebut talasemia dibedakan menjadi talasemia α dan talasemia β . Secara klinis talasemia dibagi menjadi 3 yaitu talasemia mayor, dimana pasien memerlukan transfusi darah yang rutin dan adekuat seumur hidupnya. Pembagian ke-2 bila pasien membutuhkan transfusi tetapi tidak rutin maka disebut sebagai talasemia intermedia, ke-3 bila tanpa gejala, secara kasat mata tampak normal, disebut sebagai pembawa sifat atau talasemia minor (IDAI, 2016).

Penyakit talasemia meliputi suatu keadaan penyakit dari gejala klinis yang paling ringan (bentuk heterozigot) yang disebut talasemia minor atau talasemia trait (carrier/pengemban sifat) hingga yang paling berat (bentuk homozigot) yang disebut talasemia mayor. Bentuk heterozigot diturunkan oleh salah satu orang tuanya yang mengidap penyakit talasemia, sedangkan bentuk homozigot diturunkan oleh kedua orang tuanya yang mengidap penyakit talasemia. Permasalahan talasemia akan muncul jika talasemia trait kawin dengan sesamanya sehingga kemungkinan yang bisa terjadi adalah

25% dari keturunannya menurunkan talasemia mayor, 50% anak mereka menderita talasemia trait dan hanya 25% anak mempunyai darah normal (Regar, 2009).



Sumber: Regar, 2019.

Gambar 2.1 Skema penurunan penyakit talasemia.

a. Klasifikasi Talasemia

Talasemia berdasarkan genotifnya terdiri atas:

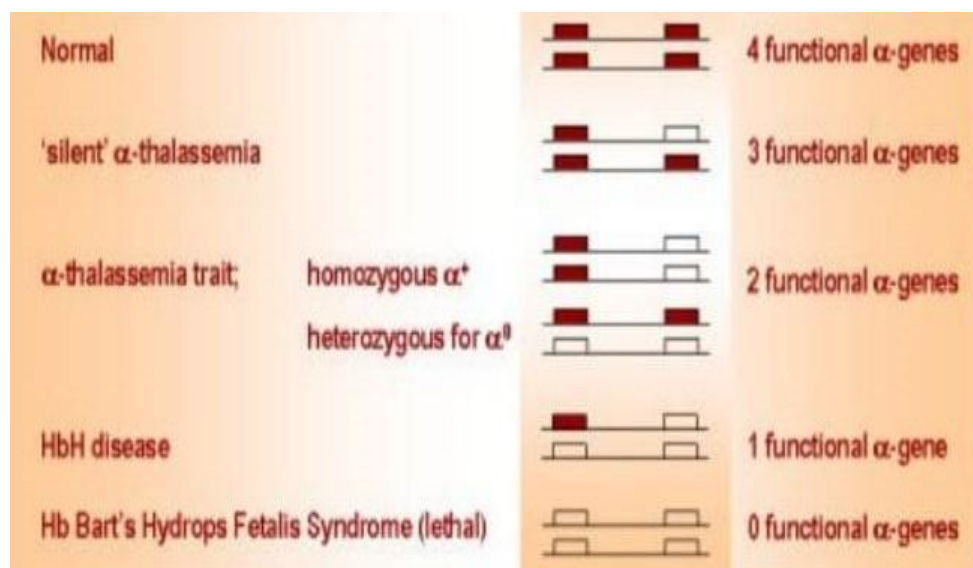
1) Talasemia Alfa

Talasemia alfa disebabkan oleh berkurangnya atau tidak adanya rantai globin α pada sintesis hemoglobin sehingga menyebabkan kelebihan rantai globin β . Berkurangnya produksi biasanya disebabkan oleh delesi satu atau lebih dari gen. Delesi single gen menghasilkan status pembawa atau carrier talasemia dengan tidak adanya gejala klinis. Delesi dua gen menyebabkan talasemia trait atau talasemia minor dengan mikrositosis dan biasanya tanpa anemia. Delesi 3 gen menyebabkan talasemia mayor yang mempunyai gejala klinis paling parah (Herbert, 2009).

Sebagian besar kasus talasemia alfa disebabkan karena hilangnya sebuah gen globin. Ada dua gen untuk sebuah rantai globin pada kromosom 16, yang bermutasi mungkin hanya satu atau kedua gen pada kromosom masing-masing haplotipe (kromosom tunggal) ditunjukkan dengan $\alpha\alpha$ (normal), $-\alpha$

(mutasi satu gen), -- (mutasi dua gen). Karena setiap orang memiliki empat gen, bisa terjadi kehilangan satu, dua, tiga, atau keempat gen. Tingkat keparahan penyakit tergantung pada jumlah gen yang mengalami mutasi.

- Mutasi satu gen secara klinis tidak tampak gejala, tanpa adanya mikrositosis atau anemia.
- Pada dua mutasi gen, terjadi anemia mikrositik ringan, komplikasi serius jarang terjadi.
- Pada tiga mutasi gen, terjadi anemia mikrositik yang cukup berat. Gambaran klinisnya bervariasi, ada atau ada splenomegali, kelebihan zat besi, komplikasi pada tulang terlihat pada talasemia berat
- Pada empat mutasi gen, bersifat mengancam jiwa. Sebagian besar kehamilan akan mengalami abortus atau prematuritas. Bayi biasanya meninggal karena gagal jantung. Insidensinya tinggi untuk terjadinya pre-eklampsia selama kehamilan (Kiswari, 2014).



Sumber: Wulandari, 2018.

Gambar 2.2 Delesi rantai globin alfa.

2) Talasemia Beta

Talasemia beta disebabkan oleh berkurangnya atau tidak adanya rantai globin beta pada sintesis hemoglobin. Produksi rantai globin beta dikontrol oleh 2 gen pada setiap kromosom ke 11. Beta talasemia terjadi dari beberapa atau lebih dari 200 mutasi dan delesi dari 2 gen. Produksi beta hemoglobin

dapat berkisar dari mendekati normal hingga sama sekali tidak ada. Berkurangnya satu gen menyebabkan talasemia beta minor yang mempunyai gejala klinis mikrositosis dan anemia ringan. Jika berkurangnya dua gen atau tidak adanya sama sekali menyebabkan talasemia beta mayor atau disebut juga. Orang yang menderita talasemia beta mayor hampir tidak pernah menunjukkan gejala saat lahir karena adanya HbF, tetapi gejala mulai terlihat saat usia sekitar 6 bulan. Jika sintesis berkurang tidak banyak maka orang tersebut menderita talasemia intermedia yang mempunyai gejala klinis tidak terlalu parah dan tidak memerlukan transfusi darah seumur hidup (Herbert, 2009).

Talasemia beta terjadi jika terdapat mutasi pada satu atau dua rantai globin beta. Klasifikasi klinis talasemia beta dibagi menjadi:

a) Talasemia Minor

Pada jenis ini, penderita memiliki satu gen normal dan satu gen yang bermutasi. Penderita mungkin mengalami anemia ringan yang ditandai dengan sel darah merah yang mengecil (mikrositer). Umumnya hemoglobin yang ditemukan adalah HbA dan yang khas proporsi HbA₂ meningkat dengan nilai kira-kira 4-7% dari total hemoglobin, tidak seperti halnya dengan angka normal yaitu sekitar 2-3%.

b) Talasemia Intermedia

Pada kondisi ini, kedua gen mengalami mutasi tetapi masih bisa memproduksi sedikit rantai beta globin. Ditandai oleh gambaran klinis dan derajat keparahan yang berada di antara bentuk mayor dan minor. Penderita mengalami anemia ringan yang derajatnya tergantung dari mutasi gen yang terjadi.

c) Talasemia Mayor

Pada kelainan ini, kedua gen mengalami mutasi sehingga tidak dapat memproduksi rantai beta globin. Ketidakmampuan untuk memproduksi rantai- β menyebabkan adanya rantai- α yang berlebihan. Biasanya gejala muncul pada bayi ketika berumur 3 bulan berupa anemia yang berat. Perjalanan penyakit talasemia mayor biasanya singkat karena bila penderita

tidak didukung dengan transfusi, kematian terjadi pada usia dini akibat anemia yang berat (Kiswari, 2014; Regar, 2009).

b. Epidemiologi

Talasemia merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal dengan kasus yang terbanyak di dunia. Frekuensi pembawa atau carrier penyakit ini (mempunyai gen terganggu tapi penyakitnya tidak nampak) di masyarakat Indonesia cukup tinggi yaitu sekitar 5%. Penderita talasemia akan lahir dari suami istri yang keduanya carrier talasemia, sehingga timbul ide *pre-marital screening* (pemeriksaan sebelum menikah) untuk mendeteksi talasemia. Berdasarkan angka ini, diperkirakan lebih dari 2000 penderita baru dilahirkan setiap tahunnya di Indonesia. Biasanya lebih dari 30% penderita mengandung HbF yang tinggi dan 45% juga mempunyai HbE. Kadang-kadang ditemukan hemoglobin patologik (Regar, 2009).

Talasemia beta umumnya ditemukan di negara-negara sekitar Mediterania, Timur Tengah, sebagian Asia Tengah, India, Cina selatan dan negara bagian utara Afrika dan Amerika Selatan. Prevalensi sebagian besar carrier terlihat di Siprus (14%), Saardinia (10%) dan wilayah Tenggara Dunia (10%) dan Asia Tenggara. Populasi imigran dan perkawinan antar suku yang berbeda menyebabkan talasemia menjadi hal yang umum di semua negara, bahkan negara-negara di Eropa bagian utara dimana talasemia sebelumnya tidak ada. Diperkirakan sekitar 1,5% populasi dunia adalah pembawa talasemia, dengan sekitar 60.000 orang menandai kelahiran setiap tahunnya, mayoritas lainnya berada di negara berkembang. Menurut penilaian *Thalassaemia International Federation* (TIF) hanya sekitar 200.000 pasien dengan talasemia mayor yang masih hidup dan terdaftar serta secara teratur menerima pengobatan di seluruh dunia (Tari et al, 2018).

c. Patofisiologi

Hemoglobin terdiri dari cincin heme yang mengandung besi dan empat rantai globin: dua alfa dan dua non-alfa. Komposisi dari empat rantai globin menentukan tipe hemoglobin. Hemoglobin dewasa terdiri dari 2 rantai beta dan 2 rantai alfa yang membentuk tetramer $\alpha_2\beta_2$ (HbA). Hemoglobin janin (HbF) memiliki dua rantai alfa dan gamma ($\alpha_2\gamma_2$), sedangkan hemoglobin A2

(HbA₂) memiliki dua rantai alfa dan delta ($\alpha_2\delta_2$). Pada manusia dewasa komposisi HbA dalam sirkulasi darah mencapai >97%, sedangkan HbA₂ 2-3% dan HbF <1%. Dengan komposisi seperti ini hemoglobin dapat mengangkut oksigen ke jaringan dengan baik. Ketika lahir, HbF menyumbang sekitar 80% dari hemoglobin dan HbA terhitung hanya 20%. Transisi dari sintesis gamma globin (HbF) ke sintesis beta globin (HbA) dimulai sebelum kelahiran. Saat bayi berusia 6 bulan, sebagian besar rantai globin akan dialihkan ke rantai beta globin (HbA) dan sejumlah kecil HbA₂ dan HbF. Talasemia alfa terjadi akibat mutasi pada kromosom 16. Rantai globin alfa terbentuk sedikit atau tidak terbentuk sama sekali sehingga rantai globin yang ada membentuk HbBart (γ_4) dan HbH (β_4). Tetramer tersebut tidak stabil dan badan inklusi yang terbentuk mempercepat destruksi eritrosit. Talasemia beta terjadi akibat mutasi gen globin beta sehingga produksi rantai globin beta menjadi berkurang atau tidak terbentuk sama sekali. Rantai globin alfa yang terbentuk tidak semua dapat berikatan dengan rantai globin beta sehingga terjadi peningkatan HbF dan HbA₂. Selain itu terbentuk pula rantai tetramer alfa yang tidak stabil yang mudah terurai. Rantai globin alfa bebas tersebut tidak larut, kemudian membentuk presipitat yang memicu lisis eritrosit di mikrosirkulasi (limpa) dan destruksi di sumsum tulang. Pada akhirnya gangguan oksigenasi karena kelainan hemoglobin ini menimbulkan hipoksia jaringan dan tubuh akan mengkompensasi dengan membentuk eritrosit baru namun kondisi yang terjadi adalah eritropoesis inefektif (Kemenkes, 2018).

Pada talasemia beta, kekurangan produksi rantai- β menyebabkan kekurangan pembentukan HbA ($\alpha_2\beta_2$), kelebihan rantai- α ini akan berikatan dengan rantai- γ yang secara kompensatoir menyebabkan HbF meningkat, sisanya dalam jumlah besar diendapkan pada membran eritrosit sebagai *heinz bodies* dengan akibat eritrosit mudah rusak (*ineffective erythropoesis*). Sedangkan pada talasemia alfa berkaitan dengan ketidakseimbangan sintesis rantai- α dan rantai non- α . Rantai non- α yang tidak mempunyai pasangan akan membentuk agregat yang tidak stabil yang merusak sel darah merah dan prekusornya (Regar, 2009).

d. Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala yang mungkin pada talasemia mayor adalah:

- 1) Bayi yang sehat pada saat lahir, kemudian pada usia enam bulan yang berikutnya mengalami anemia berat, abnormalitas tulang, kegagalan tumbuh kembang, dan komplikasi yang mengancam jiwa.
- 2) Kulit dan sklera yang pucat serta berwarna kuning pada bayi yang berusia tiga hingga enam bulan.
- 3) Splenomegali atau hepatomegali disertai pembesaran abdomen, infeksi yang frekuen, kecenderungan berdarah (khususnya epistaksis) dan anoreksia.
- 4) Tubuh yang kecil, kepala besar (yang merupakan ciri khas) dan mungkin retardasi mental.
- 5) Gambaran klinis yang serupa dengan *Down syndrom* pada bayi karena terdapat penebalan tulang pada pangkal hidung akibat hiperaktivitas sumsum tulang.

Tanda dan gejala talasemia intermedia adalah:

- 1) Anemia ikterus dan splenomegali pada derajat tertentu.
- 2) Kemungkinan tanda-tanda hemosiderosis akibat peningkatan absorpsi besi di dalam usus.

Tanda dan gejala talasemia minor adalah:

- 1) Anemia ringan (biasanya tidak menimbulkan gejala dan kerap kali terabaikan, keadaan ini harus dibedakan dari defisiensi besi) (Kowalak et al, 2009).

e. Diagnosis

1) Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik akan dijumpai gejala klinis seperti pucat karena anemia, ikterus karena adanya pembesaran organ seperti hepatomegali dan splenomegali, dan deformitas skeletal.

2) Pemeriksaan Klinis

Pemeriksaan klinis umumnya dilakukan dengan menggunakan tes darah termasuk tes darah lengkap dan tes elektroforesis hemoglobin. Pemeriksaan darah lengkap akan memberikan informasi tentang jumlah hemoglobin dan berbagai jenis sel dalam darah. Orang dengan talasemia memiliki lebih sedikit sel darah merah yang sehat dan hemoglobin dibandingkan dengan orang

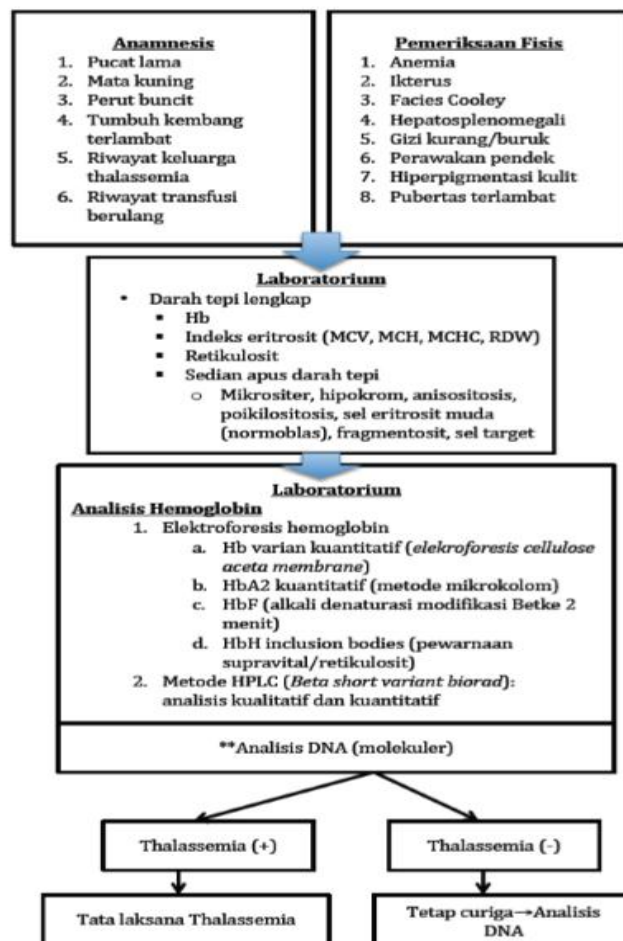
normal. Pada pemeriksaan darah lengkap dilakukan pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, dan retikulosit. Pada pemeriksaan sediaan darah tepi ditemukan anemia mikositer, hipokrom, anisositosis, poikilositosis, sel eritrosit muda (normoblas), fragmentosit, dan sel target serta peningkatan presentasi retikulosit dan pemeriksaan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) (Atmakusuma & Setyaningsih, 2014).

Pemeriksaan *iron study* digunakan untuk membedakan apakah penyakit disebabkan oleh anemia defisiensi besi biasa atau talasemia, dan *haemoglobinopathy evaluation* digunakan untuk mengetahui tipe dan jumlah relatif hemoglobin yang ada dalam darah, sedangkan analisis DNA digunakan untuk mengetahui adanya mutasi pada gen yang memproduksi rantai α dan β . Pemeriksaan analisis DNA merupakan tes yang paling efektif untuk mendiagnosis keadaan talasemia (Yuni, 2015)

Skrining talasemia dapat dilakukan bila populasi tersebut menghadapi pemilihan pasangan, dilakukan skrining premarital. Skrining yang efektif adalah melalui eritrosit, jika diketahui hasil MCV dan MCH sesuai gambaran talasemia, perkiraan HbA2 harus diukur, biasanya meningkat pada talasemia β . Penting untuk memeriksa Hb elektroforesis untuk mencari kemungkinan variasi struktural Hb (Permono, 2012). Pembawa sifat talasemia β ditandai oleh peningkatan HbA2 diatas 3,5%, tetapi pada pembawa sifat talasemia α tidak terdapat kelainan pada pemeriksaan hemoglobin sederhana, sehingga diagnosis biasanya ditegakkan dengan menyingkirkan semua penyebab eritrosit hipokrom lain dan hitung eritrosit $> 5,5 \times 10^{12}/l$ (Hoffbrand, 2013).

Gejala klinis talasemia terutama disebabkan oleh anemia, hipoksia, dan kerusakan membran eritrosit. Bentuk heterozigot talasemia biasanya asimtomatik dan hanya menunjukkan gejala anemia ringan sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan klinis atau pemeriksaan laboratorium biasa. Untuk mendeteksinya diperlukan diagnosis molekuler untuk menentukan jenis mutasi yang terjadi. Tujuan diagnosis molekuler adalah untuk menentukan perubahan urutan DNA pada seorang penderita (Regar, 2009).

Berikut ini merupakan langkah-langkah pendekatan dalam menegakkan diagnosis talasemia:



Sumber: Kemenkes, 2018.

Gambar 2.3 Algoritma pendekatan diagnosa talasemia.

f. Penatalaksanaan

Pada dasarnya talasemia tidak bisa disembuhkan, namun dengan terapi yang adekuat penderita talasemia dapat memperbaiki kualitas hidupnya. Terapi talasemia terdiri atas :

- 1) Usaha untuk mengatasi penurunan hemoglobin, untuk mencapai kadar hemoglobin normal atau mendekati normal sehingga tidak terjadi gangguan pertumbuhan. Hal ini dapat dilakukan dengan pemberian transfusi darah secara teratur dimana darah yang digunakan adalah darah segar yang disaring untuk memisahkan leukosit sehingga menghasilkan eritrosit dengan ketahanan terbaik dan reaksi paling sedikit.
- 2) Pemberian kelasi besi untuk mencegah penumpukan besi pada organ tubuh seperti jantung, ginjal, hati, otak, dan paru akibat transfusi darah dan akibat

patogenesis dari talasemia sendiri. Terapi kelasi besi diberikan secara intravena, subkutan, atau peroral pada setiap kali transfusi darah bila kadar feritin lebih dari 1000 ng/ml.

- 3) Diet rendah besi juga diperlukan untuk mengurangi penimbunan besi akibat transfusi darah yang berulang.
- 4) Pemberian asam folat 5 mg/hari per oral untuk mencegah krisis megaloblastik dan membantu pembentukan sel eritrosit pada sumsum tulang belakang.
- 5) Pemberian vitamin C 200 mg/hari untuk meningkatkan ekskresi besi yang disebabkan oleh agen kelasi besi.
- 6) Splenektomi dapat menurunkan kebutuhan sel darah merah sampai 30% pada pasien yang indeks transfusinya melebihi 200ml/kg per tahun. Mengingat resiko infeksi yang berbahaya pasca splenektomi, sebaiknya splenektomi ditunda hingga usia 5 tahun (Bakta, 2014).

g. Komplikasi

Komplikasi yang terjadi pada pasien talasemia beta mayor atau intermedia berkaitan dengan stimulasi berlebih dari sumsum tulang, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan besi akibat transfusi darah rutin. Pasien terutama bayi dan anak-anak yang tidak diobati dengan adekuat akan mengalami keterlambatan pertumbuhan, abnormalitas skeletal, keterlambatan perkembangan seksual dan jaundis. Dengan riwayat transfusi darah berulang dan penyerapan besi melalui intestinal dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh. Besi akan disimpan di organ viseral (khususnya di jantung, hepar, ginjal, dan kelenjar endokrin) dan sebagian besar penyebab kematian pasien karena komplikasi jantung. Komplikasi berikutnya dari kelebihan zat besi termasuk kerusakan jantung berupa miokardiopati dan aritmia, hati (fibrosis dan sirosis), kelenjar endokrin (diabetes), hipogonadisme, paratiroid dan insufisiensi tiroid. Komplikasi akibat kontaminasi transfusi darah menyebabkan menularkan virus hepatitis B itu dan C, HIV (*human immunodeficiency virus*) (Tari et al, 2018)

Splenomegali menjadi tanda yang selalu muncul pada talasemia. Splenomegali bisa memperburuk anemia dan menyebabkan neutropenia dan

trombositopenia. Tromboemboli vena dan arteri tidak selalu muncul pada talasemia. Pasien dengan talasemia beta mayor atau intermedia dapat mengalami status hiperkoagulasi kronis setelah splenektomi (Muncie dan Campbell, 2009). Osteopenia dan osteoporosis sering ditemukan pada pasien talasemia beta mayor yang berumur panjang. Salah satu studi menemukan bahwa sebanyak 51% pasien talasemia beta mayor mengalami osteoporosis selama lebih dari 12 tahun menderita talasemia (Muncie; Campbell, 2009).

h. Transfusi Darah pada Talasemia

Pasien dengan beta talasemia mayor memerlukan transfusi darah periodik dan seumur hidup untuk mempertahankan tingkat hemoglobin lebih tinggi dari 9,5 g/dL dan mempertahankan pertumbuhan normal. Kebutuhan transfusi darah dapat dimulai pada usia enam bulan pertama. Untuk pasien dengan talasemia beta intermedia, pemberian transfusi membutuhkan penilaian klinis yang lebih subyektif. Kebutuhan transfusi bersifat episodik dan menjadi penting ketika hemoglobin seseorang tidak mencukupi untuk kehidupan normal atau ketika anemia mengganggu pertumbuhan dan perkembangan (Munchie & Campbell, 2009).

Transfusi wajib diberikan jika $Hb < 7$ g/dL setelah pemeriksaan 2 kali dengan jeda lebih dari 2 minggu, tanpa penyebab lain seperti infeksi, trauma, penyakit kronis lainnya. Volume darah yang ditransfusikan bergantung dari nilai Hb. Bila kadar Hb pratretransfusi > 6 g/dL, volume darah yang ditransfusikan berkisar 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam. Jika nilai Hb < 6 g/dL, dan atau kadar Hb berapapun tetapi dijumpai klinis gagal jantung maka volume darah yang ditransfusikan dikurangi menjadi 2-5 mL/kg/kali dan kecepatan transfusi dikurangi hingga 2 mL/kg per jam untuk menghindari kelebihan cairan. Pemberian diuretik dapat diindikasikan jika pasien memiliki penyakit jantung. Target Hb setelah transfusi adalah di atas 10 g/dL namun jangan lebih dari 14 g/dL. Pasien diharapkan melakukan transfusi kembali sebelum Hb drop dibawah 8 g/dL, artinya bahwa pasien diedukasi untuk kembali melakukan transfusi dengan Hb pretransfusi tidak kurang dari 9,5 g/Dl (Lantip, 2019).

Pada tata kelola transfusi perlu diperhatikan reaksi imunologi seperti reaksi alergi, reaksi hemolitik akut, dan reaksi yang bersifat lambat. Memastikan kebutuhan darah sebelum transfusi sesuai dengan jenisnya, penggunaan PRC yang dicuci, fresh, dapat mengurangi reaksi alergi yang ditimbulkan. Jika reaksi alergi timbul penanganan disesuaikan dengan gejala dan tanda klinisnya seperti penghentian laju transfusi atau memperlambat, pemberian oksigen, agen immunosupresan dan steroid (Lantip, 2019).

2. Zat Besi dalam Tubuh

a. Metabolisme Besi

Metabolisme besi adalah proses esensial yang mencakup absorpsi, transformasi dan penyimpanan besi. Proses ini melibatkan sistem yang kompleks dengan peran berbagai protein regulasi. Protein-protein ini antara lain adalah feritin yang mengatur penyimpanan besi intraseluler, ferroportin yang bertanggung jawab terhadap pelepasan cadangan besi dari sel epitel duodenum dan makrofag dalam bentuk fero (Fe^{2+}), hepsidin yang mengatur pelepasan cadangan besi dengan bekerjasama dengan ferroportin, ceruloplasmin yang mengoksidasi fero menjadi feri (Fe^{3+}), dan transferin yang membawa Fe^{3+} dalam sirkulasi (Sacher; Richard, 2012).

Di dalam tubuh cadangan besi ada dua bentuk, yang pertama feritin yang bersifat mudah larut, tersebar di sel parenkim dan makrofag, terbanyak di hati. Bentuk kedua yaitu hemosiderin yang tidak mudah larut, lebih stabil tetapi lebih sedikit dibandingkan feritin. Hemosiderin ditemukan terutama dalam sel kupfer hati dan makrofag di limpa dan sumsum tulang. Cadangan besi ini akan berfungsi untuk mempertahankan homeostasis besi dalam tubuh. Apabila pemasukan besi dari makanan tidak mencukupi, maka terjadi mobilisasi besi dan cadangan besi untuk mempertahankan kadar Hb (Permono, 2012).

Ada dua cara penyerapan besi dalam usus, yang pertama adalah penyerapan dalam bentuk non heme (sekitar 90% berasal dari makanan), yaitu besinya harus diubah dahulu menjadi bentuk yang bisa diserap, sedangkan bentuk yang kedua adalah bentuk heme (10% berasal dari makanan) besinya dapat langsung diserap tanpa memperhatikan cadangan

besi dalam tubuh, asam lambung ataupun zat makanan yang dikonsumsi. Besi non heme di lumen usus akan berikatan dengan apotransferinnya kembali ke dalam lumen usus. Selanjutnya, sebagian besi bergabung dengan apoferitin membentuk feritin, sedangkan besi yang tidak diikat oleh apoferitin akan masuk ke peredaran darah dan berikatan dengan apotransferin membentuk transferin serum (Permono, 2012).

Penyerapan besi oleh tubuh berlangsung melalui mukosa usus halus, terutama di duodenum sampai pertengahan jejunum, makin ke arah usus penyerapannya semakin berkurang. Besi dalam makanan terbanyak ditemukan dalam bentuk senyawa besi non heme berupa kompleks senyawa besi inorganik (Fe^{3+}) yang oleh pengaruh asam lambung, vitamin c, dan asam amino mengalami reduksi menjadi bentuk fero (Fe^{2+}). Bentuk fero ini kemudian diabsorpsi oleh sel mukosa usus halus dan di dalam sel usus bentuk fero ini mengalami oksidasi menjadi feri yang selanjutnya berikatan dengan apoferitin membentuk feritin. Feritin akan berikatan dengan 1 globulin membentuk transferin. Transferin berfungsi mengangkut besi dan selanjutnya didistribusikan ke dalam jaringan lain untuk disimpan sebagai cadangan besi (Permono, 2012).

Bila jumlah besi dalam plasma sangat rendah, beberapa besi yang terdapat di penyimpanan feritin dilepaskan dan diangkut dalam bentuk transferin di dalam plasma ke area tubuh yang membutuhkan. Molekul transferin ini berikatan dengan reseptor pada membran sel eritoblas di susmsum tulang. Selanjutnya bersama dengan besi yang terikat, transferin masuk ke dalam eritoblas dengan cara endositosis. Di dalam eritoblas, transferin melepaskan besi ke mitokondria, tempat heme disintesis. Bila masa hidup eritrosit telah habis dan sel telah dihancurkan di dalam sel retikuloendotelial, maka hemoglobin yang dilepaskan dari sel akan dicerna oleh sel-sel makrofag monosit dan kemudian mengalami proses degradasi menjadi biliverdin dan besi. Selanjutnya biliverdin akan direduksi menjadi bilirubin, sedangkan besi akan masuk ke plasma dan mengikuti siklus seperti semula untuk pembentukan hemoglobin baru atau akan tetap disimpan

sebagai bentuk feritin, bergantung kepada aktivitas eritropoesis (Guyton dan Hall, 2013).

b. Penimbunan Besi akibat Transfusi

Penimbunan besi akibat transfusi ini timbul pada pasien-pasien dengan anemia refrakter, paling sering adalah pasien talasemia mayor, yang dipertahankan melalui transfusi darah. Tiap 450 mL darah yang ditransfusikan mengandung sekitar 200-250 mg besi. Untuk memperburuk masalah, absorpsi besi dari makanan meningkat pada talasemia mayor dan banyak anemia lain yang disebabkan eritropoesis tidak efektif karena kadar hepsidin serum yang rendah tidak wajar. Besi merusak hati dan organ endokrin terjadi kegagalan pertumbuhan, pubertas yang terlambat atau tidak terjadi, diabetes mellitus, hipotiroidisme, dan hipoparatiroidisme. Pigmentasi kulit sebagai melanin dan hemosiderin berlebihan memberikan warna abu-abu pada stadium awal penimbunan besi. Yang terpenting, besi merusak jantung. Tanpa adanya pengelatan besi intensif, kematian biasanya terjadi pada dekade kedua atau ketiga pada talasemia mayor, biasanya karena gagal jantung kongestif atau aritmia jantung. Penimbunan besi tidak dapat dihindarkan pada pasien talasemia mayor yang menjalani transfusi rutin, kecuali diberikan terapi kelasi besi (Hoffbrand, 2013).

c. Pemberian Kelasi Besi

Kelasi besi adalah kebutuhan utama kedua yang mengiringi transfusi darah yang dilakukan. Pemberian transfusi rutin setiap bulan selama hidup dapat menyebabkan penumpukan besi dalam tubuh. Sifat besi yang tidak bisa dikeluarkan secara alami oleh tubuh harus dibantu dengan kelator agar bisa diekskresikan ke luar tubuh. Jika transfusi darah sudah dilakukan sebanyak >10 kali, maka kadar besi secara umum sudah meningkat di atas normal, zat kelator dapat diadministrasikan. Parameter lain adalah kadar serum feritin di atas 1000 ng/ml (Kemenkes, 2018).

Ada 3 macam obat utama kelator yaitu sebagai berikut :

1) Deferoksamin

Deferoksamin dengan nama dagang Desferal. Dosis Deferoksamin adalah 30-60 /kgBB secara subkutan atau intramuskuler. Deferoksamin memiliki waktu

paruh singkat sehingga perlu diberikan dengan durasi 8-12 jam per hari, 5-7 kali per minggu. Desferoksamin tidak disarankan pada pasien anak di bawah usia 2 tahun karena risiko toksisitas yang lebih tinggi. Deferiprone atau Feriprox, dosis yang diberikan adalah 75-100 mg/kg per hari, dibagi dalam 3 dosis, diberikan per oral sesudah makan. (Knovich, 2009).

2) Deferasirox

Deferasirox merupakan obat pengkelasi besi oral yang larut dalam lemak namun memiliki kemampuan mengikat protein yang sangat tinggi. Deferasirox mengikat besi dalam rasio 2:1. Obat ini diekskresikan melalui sistem hepatobilier dan besi yang dikelasi akan diekskresikan melalui feses. Dosis efektifnya antara 20-40 mg/kgBB. Pemberan deferasirox pada dosis 20-30 mg/kgBB per hari menyebabkan pengurangan beban besi yang diukur dengan kadar zat besi pada pasien yang ditransfusi secara rutin, termasuk pasien dengan talasemia dan sindrom sel sabit (*sickle cell syndrome*) serta anemia dan mielodisplastik sindrom. (Knovich, 2009).

3) Defiroprone

Deferiprone adalah obat kelasi besi yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1980 dan kemudian disetujui untuk penggunaan klinis di Kanada dan Eropa pada pasien yang mengalami kontraindikasi deferoksamin. Obat ini memiliki waktu paruh yang lebih pendek yaitu 1,5 jam sehingga membutuhkan administrasi tiga kali sehari dalam dosis 75-100 mg/kg/hari. (Knovich, 2009).



Sumber: Lantip, 2019.

Gambar 2.4 Obat kelasi besi yang beredar di pasaran.

3. Feritin

a. Feritin Serum

Feritin merupakan tempat penyimpanan terbesar zat besi dalam tubuh terutama di hati, limpa, dan sumsum tulang. Zat besi yang berlebihan akan disimpan dalam bentuk feritin dan akan dimobilisasi jika diperlukan. Hati merupakan tempat penyimpanan feritin terbesar di dalam tubuh dan berperan dalam mobilisasi feritin serum. Feritin disintesis dalam sel retikuloendotelial dan disekresikan ke dalam plasma. Feritin dapat ditemukan di intraseluler maupun ekstraseluler. Di ekstraseluler, feritin hadir dalam bentuk serum, yang menjadi marker penting dalam penentuan jumlah besi total dalam tubuh (Kiswari, 2014).

Feritin serum merupakan suatu ukuran simpanan besi retikuloendotelial yang sangat berguna dan pada dasarnya memberikan informasi klinis yang sama dengan pewarnaan besi dalam sumsum tulang. 1 ng/ml feritin serum mewakili 10 mg simpanan besi. Secara klinis, serum feritin juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan menangani kelebihan zat besi. Karena besi diatur terutama di tempat penyerapan dan tidak ada proses fisiologis untuk mengeluarkan kelebihan zat besi, kebanyakan kasus kelebihan zat besi terjadi sebagai akibat dari penyerapan besi yang abnormal atau pemberian zat besi berlebihan (Knovich et al, 2009).

Tabel 2.1 Kadar normal feritin serum berdasarkan umur dan jenis kelamin

Umur	kadar feritin serum (ng/ml)
Laki-laki	
20-60 tahun	30-400
60-90 tahun	16-650
Perempuan	
17-60 tahun	15-150
60-90 tahun	15-650
Anak-anak	
6 bulan-15 tahun	7-150

Sumber: Partinah, 2017.

b. Pemeriksaan Feritin

Tingginya kadar feritin serum merupakan komplikasi yang tidak bisa dihindari bagi pasien talasemia mayor yang mendapatkan transfusi berulang. Kelebihan besi yang terus berlangsung menyebabkan penimbunan besi yang progresif di jaringan berbagai organ, yang akan diikuti dengan kerusakan

yang serius pada organ tubuh khususnya jantung, hati, dan organ endokrin (Agustina, 2020). Penimbunan besi dapat diukur dengan menentukan kadar feritin serum karena kadar feritin serum paling mencerminkan status besi. Kadar feritin serum yang tinggi mencerminkan kadar besi plasma yang tinggi pula (Atmakusuma, 2014).

Pemeriksaan feritin adalah pemeriksaan yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi kelebihan zat besi pada pasien talasemia mayor, sebab pemeriksaan ini mudah dilakukan jika dibandingkan dengan pemeriksaan kadar besi lainnya dan hubungan antara feritin serum dengan kandungan besi diketahui cukup baik (Permono, 2012).

B. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah peningkatan kadar feritin serum pada penderita talasemia mayor yang menjalani transfusi rutin.

C. Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini adalah gambaran kadar feritin serum pada penderita talasemia mayor yang menjalani transfusi rutin.