

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

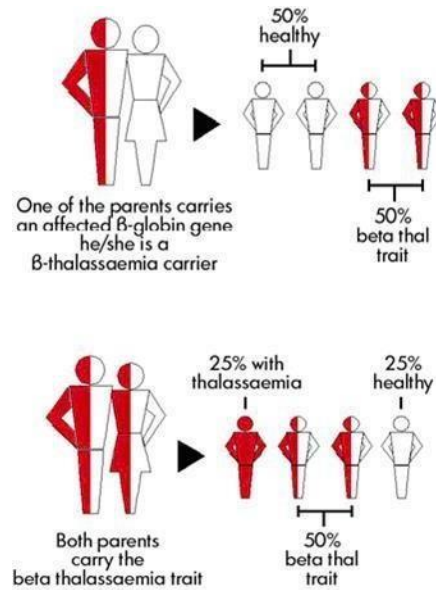
A. Tinjauan Teori

1. Talasemia

Talasemia adalah penyakit kelainan sel darah secara genetik akibat gangguan sintesis hemoglobin yang ditandai dengan tidak ada atau menurunnya salah satu rantai α , β dan atau rantai globin lain, sebagai pembentuk struktur molekul hemoglobin normal pada manusia (Rujito, 2019). Akibat salah satu zat pembentuk hemoglobin yang berkurang atau tidak terbentuk tersebut, produksi hemoglobin akan mengalami penurunan dan sel darah merah mudah rusak atau umurnya lebih pendek dari sel normal (120 hari) (Hasdiana, 2018). Penyakit talasemia memiliki gejala utama wajah pucat dalam waktu yang cukup lama, perut membesar karena limpa dan hati mengalami pembengkakan, serta perubahan bentuk tulang muka, serta warna kulit yang menghitam apabila tidak menjalani pengobatan dengan baik (Kemenkes, 2021).

Sifat dan fungsi fisik pada tubuh manusia dikendalikan oleh gen. Sepasang gen yang mengatur pembentukan hemoglobin disebut gen globin, dimana setiap gen selalu berpasangan, satu belah gen berasal dari ibu, dan yang lainnya dari ayah. Gen globin alpha terletak pada kromosom 16 sedangkan globin beta terdapat pada kromosom 11 (Kemenkes, 2021).

Pada penyakit talasemia apabila kedua orang tuanya merupakan pembawa sifat atau *carrier* talasemia, anak yang lahir kemungkinan dalam kondisi 25% normal, 50% *carrier* talasemia, dan 25% penyandang talasemia mayor. Sedangkan apabila salah satu dari kedua orang tua merupakan *carrier* talasemia dan lainnya normal, maka kemungkinan yang terjadi 50% anak terlahir sebagai *carrier* talasemia, dan 50% normal (Sekriptini & Zaitun, 2019).



Sumber: Sekriptini & Zaitun, 2019

Gambar 2.1 Penurunan Genetik Penyakit Thalasemia

a. Epidemiologi

Thalasemia adalah salah satu penyakit keturunan yang menjadi masalah sangat serius karena ratusan ribu anak meninggal tiap tahunnya. Daerah Asia Selatan, Asia Tenggara, Mediterania, Timur Tengah, dan Semenanjung Cina berada didalam lingkaran sabuk thalasemia, dimana daerah tersebut merupakan daerah dengan kasus kejadian thalasemia yang paling sering dijumpai. Penyakit thalasemia juga menyebar dengan cepat ke daratan Australia, Eropa, dan Amerika karena banyaknya migrasi penduduk dan perkawinan antar kelompok yang berbeda etnis (Rujito, 2019).

World Health Organization (WHO) memperkirakan 80-90 juta orang atau sekitar 7% populasi di dunia merupakan *carrier* thalasemia β (Kemenkes, 2018). Setiap tahun sekitar lebih dari 330.000 bayi yang lahir terkena dampak mutasi gen globin, 17% diantaranya atau sekitar 56.000 anak penyandang thalasemia (*Thalassaemia International Federation*, 2021). Berdasarkan data Yayasan Thalasemia Indonesia, kasus thalasemia terjadi peningkatan, dimana pada tahun 2012 data thalasemia di Indonesia sebanyak 4.896 kasus, dan pada bulan Juni 2021 naik menjadi 10.973 kasus (Kemenkes, 2022).

b. Klasifikasi

Thalasemia umumnya dapat dibedakan secara klinis dan genetik. Secara klinis dengan kriteria utama pembagian berdasarkan atas gejala, tanda klinis, faktor risiko, dan jumlah transfusi darah, thalasemia dibagi menjadi 3 yaitu:

1) Thalasemia Mayor

Thalasemia mayor merupakan kondisi yang terjadi pada 2 alel kromosom penderita yang mengalami kelainan gen penyandi hemoglobin, sehingga keadaan klinis ini dikategorikan tingkatan paling berat pada thalasemia. Sejak tahun pertama pertumbuhan yaitu usia 6-24 bulan pasien memerlukan transfusi darah secara terus menerus selama hidupnya. Frekuensi transfusi darah yang dilakukan beragam mulai dari dua hingga empat minggu sekali (Rujito, 2019).

2) Thalasemia Intermedia

Thalasemia intermedia terjadi karena adanya kelainan kromosom yang diturunkan dari ibu dan ayahnya. Namun, berbeda dengan thalasemia mayor yang menurunkan 2 gen mutan bertipe mutan berat. Pada thalasemia intermedia 2 gen mutan tersebut adalah kombinasi antara mutan ringan-ringan atau mutan berat-ringan. Individu thalasemia intermedia menunjukkan tanda dan gejala yang sama dengan thalasemia mayor. Tetapi umumnya tanda dan gejala tersebut lebih ringan dan baru muncul ketika usia belasan tahun atau bahkan saat usia dewasa.

Terapi suportif berupa transfusi darah yang dilakukan pada pasien thalasemia intermedia hanya 3-6 bulan sekali atau 1 tahun sekali. Pada keadaan tertentu penderita intermedia memiliki kemungkinan besar menjadi mayor ketika tubuh kekurangan banyak darah atau saat tubuh membutuhkan metabolisme tinggi yang dapat melemahkan sistem darah. Selain itu, keadaan anemia kronis yang sudah mengakibatkan gangguan organ seperti hati, ginjal, pankreas, dan limpa juga menjadi salah satu penyebab

penderita thalasemia intermedia menjadi thalasemia mayor (Rujito, 2019).

3) Thalasemia Minor

Thalasemia minor atau *carrier* thalasemia tidak menunjukkan tanda dan gejala klinis semasa hidupnya. Kelainan gen yang terjadi hanya melibatkan salah satu dari dua kromosom yang diturunkan dari ibu atau ayah. Sistem pembentukan sel darah merah yang cukup baik dapat di proses dari adanya satu gen yang normal (Rujito, 2019). Penderita thalasemia minor tidak membutuhkan transfusi darah (Kemenkes, 2022).

Berdasarkan sub unit rantai globin yang memiliki kelainan atau secara genetik, thalasemia dibagi menjadi 2 yaitu:

1) Thalasemia α

Thalasemia α terjadi akibat menurun atau tidak ditemukannya rantai globin α sebagai salah satu penyusun struktur molekul hemoglobin. Thalasemia α dibagi berdasarkan jumlah kelainan gen globin α . Model delesi (-) merupakan kelainan utama gen α , sedangkan model mutasi titik hanya sebagian kecil (Rujito, 2019). Model delesi dikategorikan menjadi:

2) Thalasemia β

Berbeda dengan thalasemia α , mutasi thalasemia β lebih banyak menggunakan model mutasi titik di banding model delasi. Thalasemia β terjadi akibat dari hilangnya rantai β (Thalasemia β^0) atau berkurangnya rantai β (Thalasemia β^+) pada struktur globin. Hal tersebut mengakibatkan produksi rantai α dan β dalam pembentukan hemoglobin A (*Adult*) tidak seimbang. Pada pasien thalasemia β sintesis rantai globin beta yang tidak normal dapat menyebabkan rantai globin alpha diproduksi secara berlebih, sehingga terjadi pengendapan didalam prekursor sel darah merah (Rujito, 2019).

Thalasemia β terjadi ketika produksi rantai globin β berkurang atau tidak terbentuk, yang diakibatkan adanya mutasi

dari gen globin β . Rantai globin alpha yang terbentuk hanya sebagian yang dapat berikatan dengan globin beta, sehingga HbF dan HbA₂ mengalami peningkatan. Rantai globin alpha yang tidak stabil membentuk endapan yang membuat pecahnya sel darah merah di limpa dan kerusakan di sumsum tulang (Kemenkes, 2018).

c. Patofisiologi

Mutasi pada β -thalasemia terdiri dari mutasi daerah promotor, delesi gen globin, dan penghentian mutasi lainnya. Hal tersebut berbeda dengan α -thalasemia yang terdapat lebih sedikit mutasi, penyebab utamanya yaitu ketidakseimbangan rantai globin. Mutasi thalasemia pada sumsum tulang mengakibatkan terganggunya proses eritropoesis, sehingga aktivitas sumsum tulang yang sangat aktif dan cenderung sulit dikendalikan menyebabkan eritropoesis tidak efektif. Pada β -thalasemia terdapat kelebihan rantai globin α - yang relatif terhadap β -globin dan γ -globin, membran eritrosit berinteraksi dengan tetramers-globin α (α_4) yang terbentuk sehingga umur eritrosit lebih pendek yang mengarah ke anemia dan peningkatan produksi sel darah merah. Rantai γ -globin dan δ -globin diproduksi dalam jumlah yang normal, hal tersebut menyebabkan peningkatan Hb F ($\gamma_2 \alpha_2$), dan Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) di β -Thalasemia. Pada α -thalasemia rantai globin α - lebih sedikit dan terdapat kelebihan pada rantai β - serta γ -globin. Tetramers yang tidak normal ini tidak menyebabkan kematian namun dapat mengakibatkan hemolisis ekstravaskular (Tita & Heru, 2018).

d. Gejala

Gejala yang ditemukan pada setiap individu thalasemia berbeda-beda, tergantung tipe dan tingkat keparahan penyakit yang dialami. Pada umumnya gejala yang terlihat dari penderita thalasemia yaitu wajah yang tampak pucat, kulit menguning, tidak memiliki nafsu makan, mudah lelah, sakit kepala, sulit konsentrasi, sesak napas, mengalami pubertas yang lebih lambat dibandingkan anak seusinya,

dan memiliki riwayat transfusi berulang (jika sudah mendapatkan transfusi sebelumnya).

Keparahan dan waktu munculnya gejala bergantung pada jenis thalasemia yang diderita. Biasanya gejala thalasemia timbul sejak lahir, namun kebanyakan gejala muncul dalam 2 tahun pertama pertumbuhan (Sekriptini & Zaitun, 2019).

e. Diagnosis

Diagnosis thalasemia dibedakan atas tiga kriteria utama, yaitu kriteria diagnosa klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan DNA. Diagnosis klinis difokuskan pada penderita thalasemia mayor yang ketergantungan terhadap transfusi darah (Rujito, 2019).

1) Anamnesis

Dalam kegiatan ini data yang perlu diperoleh adalah riwayat transfusi berulang, riwayat thalasemia dalam keluarga, perut tampak membesar, data etnis dan suku tertentu pasien, dan riwayat perkembangan serta pubertas yang lebih lambat

2) Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada pasien thalasemia meliputi wajah terlihat pucat dalam waktu yang lama, sklera tampak bewarna kekuningan, memiliki bentuk *facies cooley* (mata menyipit, jarak yang lebar antara kedua mata, dahi tampak menonjol, susunan gigi dan rahang yang tidak normal, serta maksila hipertrofi), kurang gizi, perawakan pendek atau gagal tumbuh, serta hiperpigmentasi kulit (Rujito, 2019).

3) Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis penyakit thalasemia yaitu:

1. Darah perifer lengkap (DPL)

- a) Anemia yang mengakibatkan kadar hemoglobin kurang dari normal ($<7\text{g/dL}$) ditemukan pada keadaan thalasemia mayor
- b) Indeks eritrosit yang terdiri dari MCV, MCH, MCHC, dan RDW merupakan langkah pertama untuk *screening* pembawa sifat thalasemia (*carrier thalassemia*)

- c) *Mean corpuscular volume* (MCV) berkisar 50-60fL, sedangkan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) 12-18pg pada penderita thalasemia
- d) *Red cell distribution width* (RDW) terjadi peningkatan pada penderita thalasemia mayor dan intermedia, serta tidak adanya peningkatan pada thalasemia *carrier* karena menunjukkan hasil eritrosit mikrositik yang *uniform* (Kemenkes,2018)

2. Pemeriksaan darah tepi

Sebagian besar jenis kelainan sel darah merah seperti anisositosis dan poikilositosis termasuk fragmentasi serta *tear drop*, mikrositik hipokrom, basophilic stippling, *pappenheimer body*, *target cell*, dan sel darah merah dengan inti yang menunjukkan adanya defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis ditemukan pada pemeriksaan darah tepi di pasien thalasemia mayor (Rujito, 2019).

f. Tata Laksana

1) Transfusi Darah

Transfusi darah pada penderita thalasemia memiliki tujuan untuk menekan proses dari hematopoiesis ekstramedular dan memaksimalkan pertumbuhan serta perkembangan anak. Transfusi dilakukan jika pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil pasien terbukti menderita thalasemia mayor, salah satunya ditandai dengan kadar hemoglobin <7g/dL setelah dua kali pemeriksaan dalam rentang waktu kurang dari 2 minggu tanpa gejala infeksi (Kemenkes,2018).

2) Kelasi Besi

Kelasi besi merupakan terapi atau pengobatan yang sejalan dengan transfusi darah, sehingga terapi ini menjadi salah satu kebutuhan utama pada penderita thalasemia mayor (Armina & Pebriyanti, 2021). Pemberian transfusi secara kotinyu setiap bulan mengakibatkan zat besi mengalami penumpukan. Jumlah kantong darah, kadar serum *ferritin*, *transferrin*, biopsi hati, mengukur kadar besi melalui MRI, dan feritometer merupakan indikator

penumpukan zat besi pada tubuh. Kadar besi secara umum meningkat apabila transfusi darah dilakukan >10 kali, serum *ferritin* diatas 1000ng/mg dan saturasi *transferrin* >70% (Mandala et al., 2021).

Secara alami zat besi tidak dapat dikeluarkan oleh tubuh, sehingga memerlukan kelator untuk mengekskresikannya. Ada 3 macam jenis obat utama kelator yaitu Deferoksamin, Deferiprone dan Deferasirox. Efek pengobatan kelasi besi juga dapat dipantau dengan menggunakan indikator serum *ferritin* atau mengukur *liver Iron Concentration* (LIC) (Rujito, 2019).

3) Suplementasi dan Nutrisi

Pada umumnya pasien thalasemia mengalami kekurangan nutrisi akibat proses hemolitik. Kebutuhan nutrisi yang meningkat, dan penyakit lain yang menyertainya membutuhkan evaluasi khusus bsggi penderita thalasemia. Zat besi merupakan nutrien yang perlu diperhatikan pada pasien thalasemia. Dalam kondisi ini makanan yang banyak mengandung zat besi atau dapat membantu penyerapan zat besi harus dihindari oleh penderita thalasemia (Kemenkes, 2018).

4) Splenektomi

Splenektomi merupakan tindakan menghilangkan sebagian atau seluruhnya limpa dari tubuh. Splenektomi dapat dilakukan saat keadaan pasien thalasemia memerlukan kebutuhan transfusi darah yang meningkat, adanya indikasi hipersplenisme, leukopenia dan trombositopenia pada pasien. Tindakan Splenektomi tidak menjadi alternatif pengobatan ketika transfusi darah dapat dilakukan rutin sejak usia dini (Rujito, 2019).

5) Transplantasi Sumsum Tulang

Pada pasien thalasemia upaya penyembuhan penyakit hanya dapat dilakukan dengan tindakan transplantasi sumsum tulang (*hematopoietic stem cell transplantation/HSCT*). Tiga faktor risiko pada pasien thalasemia mayor yaitu terapi kelasi besi yang tidak

sesuai dengan anjuran, adanya fibrosis portal, dan hepatomegali dapat memengaruhi proses transplantasi sumsum tulang tersebut (Kemenkes, 2018).

6) Vaksinasi

Vaksinasi merupakan tindakan pencegahan penyakit akibat penanganan pada pasien thalasemia, diantaranya yaitu vaksinasi hepatitis B, Pneumokokus, untuk mencegah penyakit akibat transfusi darah rutin. Selain itu pemantauan terhadap pasien HIV juga memerlukan perhatian khusus karena darah yang ditransfusikan berasal dari pendonor lain (Rujito, 2019).

2. Pemberian Transfusi Darah Pada Thalasemia

Transfusi darah adalah terapi suportif menggunakan produk komponen darah lengkap yang bertujuan untuk menunjang kehidupan akibat dari kekurangan hemoglobin dalam tubuh (Ramadanty et al., 2023). Sebelum menjalani transfusi pertama pasien thalasemia perlu melakukan pemeriksaan profil besi (*ferritin serum, serum iron, total iron binding capacity*), pemeriksaan kimia darah, fungsi ginjal meliputi ureum dan kreatinin, pemeriksaan golongan darah, deteksi virus yang dapat dibawa melalui transfusi darah dan usia tulang (Kemenkes, 2018).

a. Cara Pemberian Transfusi Darah

- 1) Volume darah yang akan ditransfusikan bergantung dari nilai hemoglobin. Apabila kadar hemoglobin sebelum transfusi >6 gr/dL, maka volume darah yang ditransfusikan sekitar 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam.
- 2) Target kadar hemoglobin setelah transfusi tidak lebih dari 14-15 g/dL, kemudian pada transfusi selanjutnya diharapkan kadar hemoglobin $>9,5$ mg/dL.
- 3) Apabila nilai hemoglobin <6 gr/dL, tetapi dijumpai tanda klinis gagal jantung, maka volume darah yang ditransfusikan pada pasien thalasemia 2-5 ml/kg/kali dan kecepatan transfusi dikurangi menjadi 2 mL/kg per jam untuk meminimalisir kelebihan cairan.

- 4) Darah yang diberikan kepada pasien merupakan golongan darah donor yang sama (ABO, Rh).
- 5) Lama waktu sejak darah dikeluarkan dari bank darah hingga selesai ditransfusikan ke tubuh pasien maksimal dalam waktu 4 jam. Pada pasien dengan kadar Hb >6 gr/dL transfusi darah dapat dilakukan lebih cepat yaitu dalam durasi 2-3 jam.
- 6) Selang waktu antar proses transfusi adalah 12 jam, tetapi pada kondisi anemia berat jarak waktu transfusi berikutnya dapat diperpendek menjadi 8-12 jam.
- 7) Setiap jadwal pemeriksaan pasien berat badan, kadar Hb, dan volume darah yang telah ditransfusikan dicatat untuk dievaluasi secara berkala dalam menentukan kebutuhan transfusi pasien. Pada saat transfusi dilakukan reaksi transfusi yang muncul dan kemungkinan terjadinya reaksi hemolitik perlu menjadi perhatian khusus (Kemenkes, 2018).

b. Produk Darah Yang Digunakan

Berikut merupakan hal-hal yang perlu diperhatikan pada pasien thalasemia mayor yang membutuhkan transfusi secara teratur.

- 1) Produk darah jenis PRC rendah leukosit (*leukodepleted*) yang telah melewati uji skrining NAT dan menggunakan produk darah yang telah dicocokkan dengan darah pasien.
- 2) Menggunakan jenis *pre-storage filtration*, karena leukosit akan difilter sebelum mengeluarkan sitokin, sehingga dapat menghindari reaksi transfusi berupa *febrile non hemolytic transfusion reaction* (FNHTR).
- 3) Jika darah *leukodepleted* yang telah melewati skrining NAT tidak tersedia, maka dapat menggunakan darah dari donor tetap untuk mengurangi risiko penyakit dan reaksi transfusi lainnya.
- 4) Komplikasi penyakit dari transfusi dapat dicegah dengan pemilihan produk darah tertentu seperti *packed red cell* cuci, sel darah merah beku (*cryopreserved red cells*), dan donor tetap, meskipun pada

thalasemia mayor yang memerlukan transfusi darah berulang idealnya mendapatkan PRC *leukodepleted* (Menkes, 2018).

c. Reaksi Transfusi

1) Reaksi transfusi imun

Jenis reaksi yang menimbulkan ketidakcocokan antara darah donor dengan resipien yang melibatkan adanya antigen (Ag) dan antibodi (Ab) menyebabkan reaksi transfusi imun. Sebelum pasien melakukan transfusi darah rutin, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan yang melingkupi kecocokan jenis golongan darah serta reaksi antara darah donor dan pasien secara *in vitro* sebagai upaya untuk mencegah adanya reaksi transfusi.

Reaksi transfusi imun akut terdiri dari hemolitik, *febrile non hemolytic transfusion reaction*, alergi, reaksi anafilaktik dan *anaphylactoid*, *transfusion related acute lung injury*. Sedangkan reaksi transfusi imun tunda diantaranya hemolitik, aloimunisasi, *post transfusion purpura*, dan *transfusion associated graft versus host disease* (Maharani & Noviar, 2018).

2) Reaksi transfusi non imun

Reaksi transfusi non imun merupakan reaksi yang disebabkan adanya pemberian komponen darah yang berpengaruh terhadap metabolisme tubuh, seperti efek penyimpanan komponen darah dan penumpukan zat besi (Fe) di dalam tubuh. Reaksi transfusi non imun yang bersifat akut diantaranya adalah sirkulasi darah berlebih, adanya kontaminasi bakteri, dan reaksi fisik serta kimia terkait penyimpanan komponen darah. Sedangkan reaksi non imun yang bersifat tunda, yaitu penumpukan zat besi di dalam darah dan infeksi menular lewat transfusi darah (Maharani & Noviar, 2018).

a) Infeksi akibat kontaminasi bakteri dalam di kantong darah

Penyebab utama terjadinya infeksi pada pasien setelah dilakukan transfusi yaitu adanya kontaminasi bakteri.

Terdapat berbagai jenis bakteri yang dapat mengontaminasi komponen darah yaitu *Yersinia enterocolitica*, *E.coli*,

Enterobacter/Pantoea sp, *Serratia marcescens* dan *S.liquifaciens*, *Pseudomonas sp Staph. Epidermidis*, *Propionibacteria*, *Staph aureus*. Hal ini dikarenakan suhu simpan komponen darah berkisar $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan beberapa jenis bakteri tumbuh pada suhu tersebut.

b) Efek transfusi terhadap komponen darah simpan

Komponen darah yang tidak digunakan secara langsung dapat disimpan dalam jangka waktu dan dengan prosedur tertentu, namun ketika waktu penyimpanan komponen darah bertambah akan menimbulkan terjadinya beberapa reaksi oksidatif yang dapat menyebabkan eritrosit dihancurkan oleh sistem imun pasien. Hal tersebut mengaktifkan retikuloendotelial sistem (RES) pasien dan dalam tubuh pasien akan terjadi akumulasi zat besi (Salsabila et al., 2022).

c) Efek transfusi dalam volume dan jumlah besar

Reaksi transfusi non imun salah satunya dapat terjadi ketika transfusi darah dilakukan pada pasien dengan indikasi perdarahan parah dan dalam waktu kurang dari 24 jam harus diberikan transfusi darah yang cukup banyak (6 unit kantong darah dewasa). Ketika volume yang ditransfusikan tidak sebanding dengan darah yang hilang maka akan menyebabkan terjadinya oversirkulasi, dimana volume darah pasien akan meningkat di atas kapasitas sistem kardiopulmonari tubuh pasien.

d) Akumulasi/penumpukan zat besi

Penumpukan zat besi dalam tubuh merupakan salah satu reaksi transfusi non imun pada pasien yang menjalani terapi transfusi secara rutin, seperti pasien thalasemia mayor, sickle cell dan penyakit anemia kronis lainnya. Terjadinya kelemahan otot, berat badan menurun, kelelahan, ikterus, denyut jantung tidak teratur, dan anemia merupakan gejala klinis yang umumnya terjadi pada tubuh ketika zat besi mulai menumpuk dan tidak dapat dikendalikan. Penumpukan zat besi berasal dari molekul hemoglobin sel darah merah yang dihancurkan. Satu unit

komponen PRC mengandung 250 mg Fe. Tubuh manusia tidak dapat mengeluarkan zat besi yang masuk melalui transfusi darah dalam jumlah besar, sehingga zat besi disimpan di dalam tubuh sebagai *hemosiderin* dan *ferritin*. Penumpukan zat besi pada organ hati, jantung, limpa dan organ endokrin akan menyebabkan terjadinya kerusakan organ (Maharani & Noviar, 2018).

3. Kreatinin

Kreatinin merupakan produk hasil pemecahan molekul menjadi lebih sederhana yang digunakan sebagai energi di otot yang berasal dari kreatin fosfat. Jumlah kreatin yang diproduksi akan sama dengan masa otot. Hal tersebut menyebabkan umur dan jenis kelamin memengaruhi kadar kreatinin dalam tubuh. Konsentrasi kadar kreatinin dalam darah (serum) digunakan sebagai indikator fungsi organ ginjal, untuk mengukur tingkat kerusakan ginjal dan memonitor penyakit ginjal. Produksi kreatinin dalam darah dan jalur pengeluarannya melalui ginjal pada orang sehat berlangsung sejalan dan relatif konstan (Armaningrum & Budiharjo, 2022). Ekspresi kreatinin akan dihambat dengan adanya perubahan fungsi organ ginjal sehingga kadarnya meningkat pada kondisi kerusakan ginjal. Kadar kreatinin serum lebih sensitif dibandingkan dengan kadar nitrogen urea darah (*blood urea nitrogen*), sehingga menjadi parameter khusus pemeriksaan fungsi ginjal.

Hasil pemeriksaan kadar serum kreatinin dan *blood urea nitrogen* sering diperbandingkan. Ketika kadar serum kreatinin normal namun kadar BUN meningkat, kemungkinan telah terjadi dehidrasi (hipovolemia). Apabila kadar BUN dan serum kreatinin meningkat diwaktu yang sama maka dapat didiagnosa adanya gangguan prgan ginjal. Reaksi Jaffe merupakan pengukuran kadar kreatinin yang paling sering digunakan. Reaksi ini melibatkan asam pikrat, sehingga keberadaan kreatinin dalam serum akan membentuk kompleks warna jingga kemerahan yang diukur dengan panjang gelombang 599-560 nm. Untuk mengurangi interferensi pemeriksaan seperti asetoasetat, aseton, askorbat, glukosa dan piruvat yang dapat mengganggu, metode reaksi Jaffe dikembangkan salah satunya yaitu

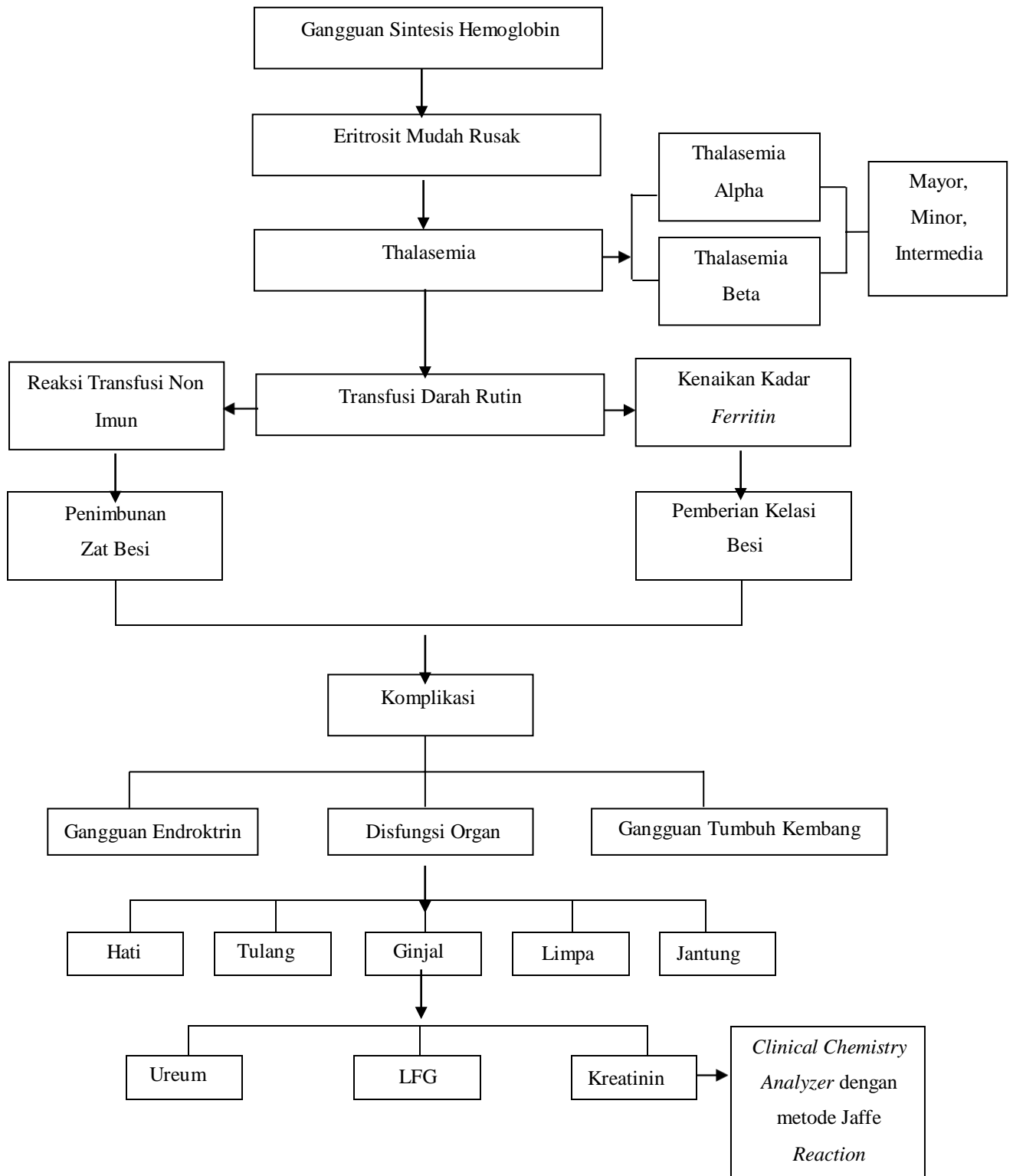
secara kinetik (Jaffe kinetik) yang melibatkan beberapa enzim dalam reaksi (Nugraha & Badrawi, 2020)

4. Hubungan Lama Transfusi Terhadap Kadar Keatinin

Reaksi transfusi memiliki manfaat sekaligus risiko yang dapat ditimbulkan. Salah satu risiko yang muncul, menimbulkan komplikasi atau tanda klinis pada pasien. Pada dasarnya, reaksi transfusi diakibatkan adanya ketidakcocokan antara darah pendonor dengan pasien. Reaksi transfusi non imun merupakan reaksi yang tidak secara langsung melibatkan sistem imun (reaksi Ag dan Ab), melainkan disebabkan karena pengaruh penyimpanan komponen darah sebelum di transfusikan dan efek pemberian transfusi yang melibatkan metabolisme, seperti penumpukan zat besi di dalam tubuh (Maharani & Noviar, 2018).

Kenaikan kadar zat besi didalam tubuh pada reaksi transfusi non imun disebabkan oleh pemberian transfusi berulang pada pasien thalasemia mayor. Penderita thalasemia akan mengalami kelebihan zat besi akibat transfusi. Transfusi darah rutin yang mengakibatkan kelebihan zat besi menyebabkan penyimpanan zat besi habis, sehingga besi bebas akan mengkatalisis pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menimbulkan kerusakan pada membran tubulus ginjal (Agarwal, 2021). Ketika besi reaktif bebas dilepaskan memasuki sitoplasma, hal tersebut akan menstimulasi produksi ROS dan kerusakan ginjal (Pambudi, 2020). Sisi lain dampak positif dari rutin nya melakukan transfusi darah dan konsumsi kelasi besi adalah terdeteksinya berbagai penyakit komorbid, salah satunya penyakit akibat kerusakan organ ginjal (Sari et al., 2019). Kerusakan organ ginjal ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin serum. Kreatinin dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan dengan pemeriksaan *blood urea nitrogen* (Oktaviani et al., 2020).

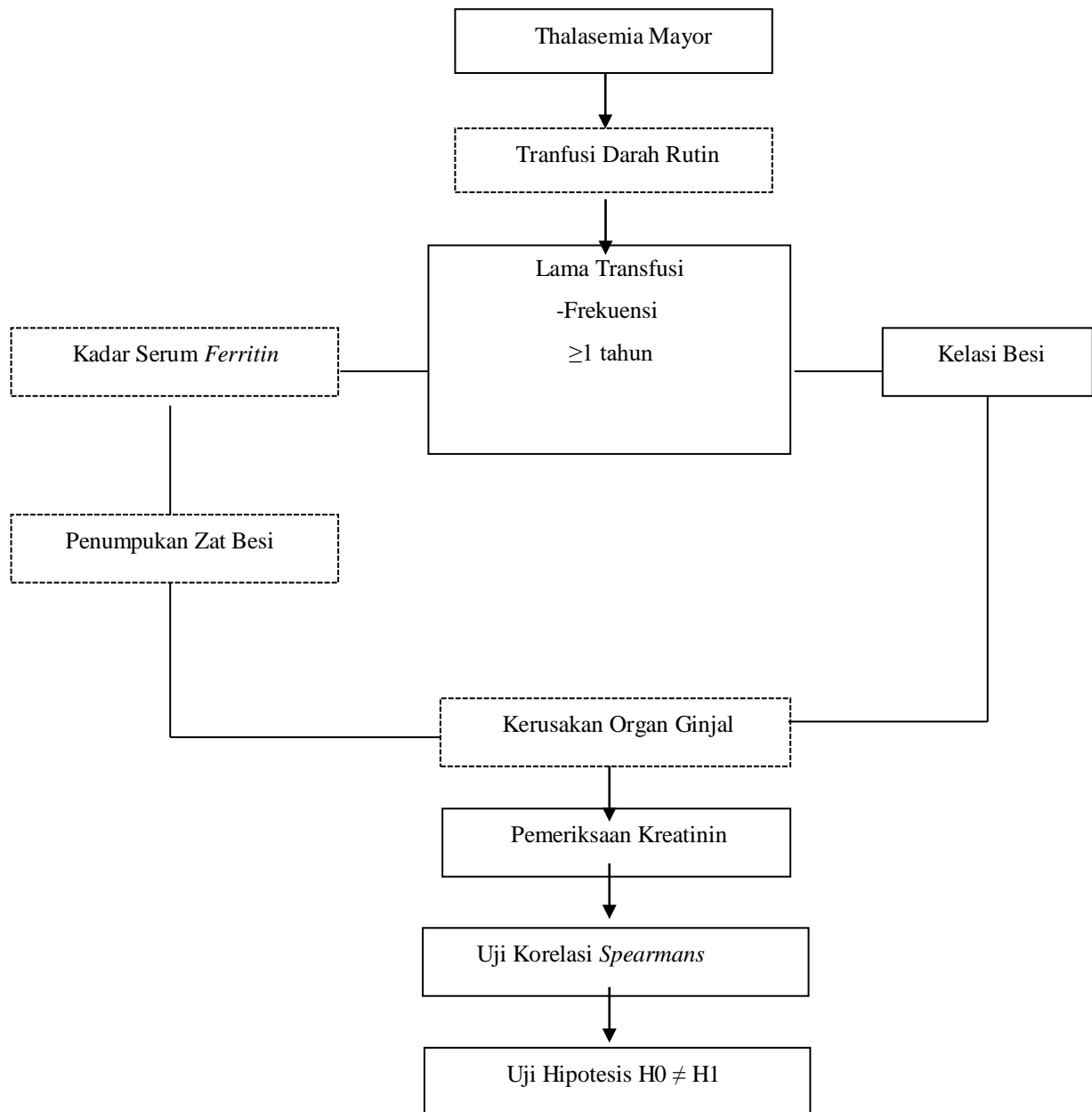
B. Kerangka Teori



Sumber : Sumiarsih. D, 2016

Gambar 2.2 Kerangka Teori.

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep.

D. Hipotesis

Hipotesis H₀: Tidak ada hubungan antara lamanya transfusi terhadap kadar kreatinin pada pasien thalassemia mayor

Hipotesis H₁: Ada hubungan antara lamanya transfusi terhadap kadar kreatinin pada pasien thalassemia mayor