

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan teori

1. Thalasemia

Thalasemia adalah suatu sindrom kelainan darah bawaan yang termasuk dalam kelompok hemoglobinopati, yaitu penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada atau dekat gen globin sehingga menyebabkan gangguan sintesis hemoglobin. Hal ini ditandai dengan produksi globulin yang tidak mencukupi dalam hemoglobin. Eritrosit pada pembuluh darah rusak sehingga menyebabkan umur eritrosit menjadi lebih pendek (kurang dari 100 hari). Kerusakan tersebut disebabkan oleh kelainan pada hemoglobin (hemoglobinopati) (Nurarif & Kusuma, 2016). Cacat pada struktur protein atau sintesis hemoglobin disebut hemoglobinopati. Hemoglobin adalah protein tetramerik yang mengandung dua pasang rantai globin. Thalasemia terjadi karena berkurangnya produksi satu atau lebih gen globin, ketika keseimbangan antara globin alfa dan beta terganggu. Pengurangan rantai globulin mengakibatkan sisa globulin menjadi tidak berpasangan dan kemudian disimpan pada prekursor sel darah merah (eritropoiesis tidak efektif) atau akhirnya hancur dalam sirkulasi (hemolisis) (Aksu & Unal, 2021). Thalasemia merupakan penyakit genetik yang paling umum di dunia. Menurut hukum Mendel, penyakit ini diturunkan secara resesif. Penyakit ini pertama kali ditemukan disekitar Laut Mediterania, namun ternyata menyebar luas disepanjang garis khatulistiwa, termasuk di Indonesia. Tidak kurang dari 300.000 bayi penderita penyakit serius ini dilahirkan setiap tahun di dunia, dan jumlah penderita thalasemia heterozigot tidak kurang dari 250 juta (Wahidiyat, 2016).

a. Epidemiologi

Hemoglobinopati atau kelainan hemoglobin (Hb) mencakup semua kelainan genetik Hb. Dua kelompok utama tersebut merupakan bagian yang menyebabkan kelainan yang disebut thalasemia. Kelainan ini muncul terutama di daerah endemis malaria, termasuk Mediterania dan sebagian besar wilayah Asia dan Afrika (Wulandari, 2018). Saat ini, kejadian thalasemia menyebar dengan cepat di banyak negara termasuk Amerika,

Eropa dan Australia. Hal ini disebabkan semakin meluasnya migrasi penduduk dan perkawinan antar suku yang berbeda. Talasemia merupakan penyakit hemolitik hereditas dengan angka kejadian yang tinggi dan penyakit ini memiliki tingkat kejadian tertinggi di dunia. Mengingat ratusan ribu anak meninggal setiap tahunnya, penyakit ini merupakan masalah kesehatan yang sangat serius (Rujito, 2019). 71% dari 229 negara kelainan Hemoglobinopati menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Lebih dari 330.000 bayi lahir setiap tahun dengan hemochromatosis (penyakit sel sabit 83% dan talasemia 17%). Sekitar 4,83% populasi dunia membawa varian rantai globin, termasuk 1,67% populasi heterozigot untuk talasemia alfa dan talasemia beta (Wulandari, 2018).

b. Klasifikasi

Berdasarkan sintesis rantai globin, talasemia dibagi menjadi 2 yaitu:

1) Talasemia α (alfa)

Talasemia α disebabkan oleh berkurangnya atau tidak adanya rantai globin α pada struktur hemoglobin. Cluster gen globin α terletak pada kromosom 16. Fungsi utama gen globin α dilakukan oleh 2 gen globin α yang terdapat pada setiap kromosom, yang secara khusus memenuhi kebutuhan rantai polipeptida globin α untuk membentuk hemoglobin (Rujito, 2019).

2) Talasemia beta

Beta-talasemia merupakan kelompok gangguan genetik yang disebabkan oleh mutasi pada gen beta-globin, yang mengakibatkan penurunan sintesis rantai beta-globin hemoglobin (Suryoadji & Alfian, 2021). Sintesis β -globin yang rusak pada pasien dengan β -talasemia menyebabkan kelebihan rantai α -globin, sehingga menyebabkan pengendapan prekursor eritrosit di sumsum tulang dan turunannya di sirkulasi perifer (Rujito, 2019). Talasemia beta terjadi ketika ada mutasi pada salah satu atau kedua rantai beta globin. Klasifikasi klinis talasemia beta dibagi menjadi:

a) *Thalasemia mayor*

Thalasemia mayor juga dikenal sebagai *Cooley's anemia*, adalah bentuk homozigot dari *thalasemia* yang menyebabkan anemia berat. Pada *thalasemia mayor*, produksi hemoglobin sangat terganggu, pasien memerlukan transfusi darah reguler untuk menjaga tingkat hemoglobin dalam batas normal (Nurarif & Kusuma, 2016)

b) *Thalasemia intermedia*

Pada *thalasemia intermedia* mempunyai genotipe homozigot atau heterozigot (Wulandari, 2018). Individu mewarisi dua gen *thalasemia* yang mengalami mutasi, tetapi masih dapat memproduksi sejumlah kecil rantai beta globin. Penderita *thalasemia intermedia* mengalami anemia, tetapi tingkat keparahannya dapat bervariasi. Beberapa individu mungkin hanya mengalami anemia ringan atau sedang, sementara yang lain mungkin mengalami gejala yang lebih parah (Kiswari, 2014).

c) *Thalasemia minor*

Thalasemia minor/trait adalah kondisi di mana seseorang memiliki satu gen normal untuk produksi hemoglobin dan satu gen yang mengalami mutasi atau perubahan. *Thalasemia trait* biasanya tidak menimbulkan gejala yang parah, tetapi dapat menyebabkan anemia ringan. Sel darah merah yang diproduksi cenderung lebih kecil (mikrositer) dan mungkin memiliki bentuk yang tidak biasa (Kiswari, 2014).

c. *Patofisiologi*

Hemoglobin adalah tetramer yang terdiri dari 2 rantai alfa-globin yang digabungkan dengan 2 rantai non-alfa-globin. Hemoglobin primer (HbF) merupakan hemoglobin utama hingga usia enam bulan dan terdiri dari 2 rantai alfa dan 2 rantai gamma (Paloma, 2023). Hemoglobin dewasa normal terdiri dari dua rantai beta dan dua rantai alfa membentuk tetramer $\alpha_2\beta_2$ (HbA). Kandungan HbA didalam darah sirkulasi mencapai >97%, sedangkan HbA2 sebesar 2-3% dan HbF <1%. Dengan komposisi seperti ini, hemoglobin mampu mengantarkan oksigen ke jaringan dengan sangat baik (Kemenkes RI, 2018).

Thalasemia alfa disebabkan oleh perubahan pada kromosom 16. Rantai alfa-globin terbentuk buruk atau tidak terbentuk sama sekali, oleh karena itu rantai globin yang terbentuk membentuk HbBart (γ_4) dan HbH (β_4). Tetramer tidak stabil dan terbentuk inklusi yang mempercepat penghancuran sel darah merah (Kemenkes RI, 2018).

Patogenesis thalasemia beta memiliki dua bagian. Pertama, adanya penurunan sintesis hemoglobin sehingga menyebabkan anemia dan peningkatan HbF dan HbA₂ akibat penurunan rantai beta pembentuk HbA. Kedua, dan yang paling signifikan secara patologis pada thalasemia beta mayor dan intermedia, kelebihan relatif rantai alfa membentuk inklusi rantai alfa yang tidak larut yang menyebabkan hemolisis intrameduler. Erythropoiesis yang tidak efektif ini menyebabkan anemia berat dan hiperplasia eritrosit disertai perluasan sumsum tulang dan hematopoiesis ekstrameduler (Paloma, 2023).

d. Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala pada penderita thalasemia yang biasanya sering terjadi yaitu sebagai berikut:

1) Thalasemia mayor:

Gejala mulai terlihat pada usia anak dibawah satu tahun, tepatnya:

- a) Anemia bergejala pada usia 6-12 bulan, disertai penurunan konsentrasi hemoglobin janin.
- b) Anemia mikrositik berat, darah tepi mempunyai sel target dan sel darah merah berinti, tidak ada HbA. Kadar HB menurun 3-4%
- c) Pucat dan lemah, Anemia menyebabkan penurunan jumlah sel darah merah dan hemoglobin, yang dapat membuat kulit tampak pucat.
- d) Lambatnya pertumbuhan dan perkembangan fisik, tulang tengkorak tipis dan tebal, ulkus pada kaki atau adanya luka pada kaki
- e) Berat badan tidak mencukupi (kurang)
- f) Tidak bisa hidup tanpa transfusi darah (Nurarif & Kusuma, 2016).

2) Thalasemia intermedia

Pada thalasemia intermedia, gejala dan kebutuhan transfusi darah dapat bervariasi secara signifikan antar individu. Thalasemia intermedia memiliki manifestasi yang lebih ringan dibandingkan dengan thalasemia

mayor. Beberapa karakteristik dari thalasemia intermedia meliputi: Transfusi Darah Berkala, meski pada sebagian besar kasus thalasemia intermedia transfusi darah tidak selalu diperlukan sepanjang waktu seperti pada thalasemia mayor, beberapa pasien mungkin membutuhkan transfusi darah secara berkala. Kemudian gejala yang Lebih Jarang Muncul dan mungkin tidak seberat pada thalasemia mayor. Namun, beberapa pasien masih dapat mengalami gejala anemia seperti kelelahan, pusing, dan pucat (Suryoadji & Alfian, 2021).

3) Thalasemia minor

Thalasma minor biasanya tidak memerlukan terapi. Thalasemia minor sering kali terdeteksi secara tidak sengaja melalui pemeriksaan darah rutin atau tes genetik. Penderita thalasemia minor biasanya tidak menunjukkan gejala klinis yang signifikan. Mereka sering memiliki tampilan klinis yang normal dan dapat menjalani kehidupan sehari-hari tanpa kendala kesehatan yang serius. Pembesaran limpa (splenomegali) dan hati (hepatomegali) umumnya tidak ditemukan pada thalasemia minor. Ini membedakan thalasemia minor dari bentuk yang lebih berat seperti thalasemia mayor (Nurarif & Kusuma, 2016).

e. Diagnosis

Diagnosis thalasemia dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan Pemeriksaan laboratorium. Manifestasi klinis penyakit thalasemia biasanya sudah mulai terlihat pada usia 6 bulan. Beberapa cara diagnosis thalasemia sebagai berikut:

1) Anemnesis

- a) Pucat kronis, pada thalasemia β /HbE, biasanya terjadi pada usia yang lebih dewasa.
- b) Adanya riwayat transfusi darah berulang, yaitu pada anemia thalasemia mayor yang memerlukan transfusi darah secara rutin.
- c) Keturunan keluarga thalasemia
- d) Kembung; perut terlihat bengkak akibat hepatosplenomegali.
- e) Masyarakat Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara memiliki tingkat thalasemia yang lebih tinggi.

f) Thalasemia yang paling umum dan paling banyak di Indonesia berada di Palembang 9%, Jawa 6-8%, dan Makassar 8% (Kemenkes RI, 2018).

2) Pemeriksaan fisik

Beberapa ciri-ciri yang ditemukan pada pemeriksaan fisik anak thalasemia yang bergantung pada transfusi darah, yaitu: pucat, sklera ikterik, *facies Cooley* (dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi), hepatosplenomegali, gagal tumbuh, stunting, perawakan pendek, pubertas terlambat, dan hiperpigmentasi kulit. (Kemenkes RI, 2018).

3) Pemeriksaan Laboratorium

a) Darah lengkap

- 1) Hb
- 2) Indek eritrosit (MCV, MCH, MCHC, RDTW)
- 3) Retikulosit
- 4) Sediaan apus darah tepi (normoblas, hipokrom, mikrositer, anisitosis, poikilositosis, fragmentosit dan sel target) (Kemenkes RI, 2018).

b) Pemeriksaan Biokimia

- 1) Ferritin
- 2) Total iron-binding capacity (TIBC)
- 3) Salturasi transferin
- 4) Zinc protoporphyrin (ZPP) (Kurniati, 2020).

c) Analisis hemaglobin

- 1) Elektroforesis hemaglobin
 - a. Hemoglobin varian kuantitatif (elektroforesis cellulose aceta membrane)
 - b. HbA2 kuantitatif (metode mikrokolom)
 - c. HbF (alkali denaturase modifikasi betke 2 menit)
- 2) Metode HPLC (Beta short variant biorad): analisis kualitatif dan kuantitatif (Kemenkes RI, 2018).

4) Analisis DNA

Pada kasus thalasemia β mayor yang telah banyak menerima transfusi, pemeriksaan hematologi mungkin tidak cukup untuk mengonfirmasi hemoglobinopati karena transfusi darah dapat menyamarkan karakteristik hematologi yang khas dari thalasemia. Dalam hal ini, identifikasi dan konfirmasi diagnosis dapat melibatkan beberapa langkah tambahan, seperti pemeriksaan genetika dan evaluasi klinis yang lebih mendalam yaitu pemeriksaan Diagnosis thalasemia β mayor yang telah banyak menerima transfusi, Identifikasi carier dari thalasemia β silent, thalasemia β dengan HbA2 normal, thalasemia α^0 , dan beberapa thalasemia α^+ (Kemenkes RI, 2018).

f. Penatalaksanaan

Pengelolaan utama thalasemia difokuskan pada pengelolaan gejala klinis anemia dan konsekuensi lainnya yang timbul akibat ketidakmampuan eritropoiesis yang efektif. Secara umum penatalaksanaan (pengelolaan) pasien thalasemia melibatkan berbagai aspek perawatan dan intervensi yang dirancang untuk mengatasi gejala, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup (Rujito, 2019), yaitu dengan cara sebagai berikut:

1) Transfusi darah

Tujuan transfusi darah pada penderita thalasemia yaitu untuk menekan hematopoiesis ekstrameduler dan mengoptimalkan tumbuh kembang pada anak. Kesiapan memulai transfusi sangat bergantung pada masing-masing pasien. Transfusi darah dilakukan jika pemeriksaan laboratorium memastikan bahwa pasien menderita thalasemia mayor atau jika hemoglobin <7 g/dL pada 2 pemeriksaan dengan jarak >2 minggu tanpa tanda-tanda infeksi atau jika nilai hemoglobin >7 g/dL. Ditemukan kelainan bentuk tulang akibat dL, kegagalan pertumbuhan. Pada thalasemia mayor diobati dengan transfusi sel darah merah (Kemenkes RI, 2018). Namun Transfusi darah rutin membuat pasien berisiko mengalami kelebihan zat besi, reaksi transfusi, dan pengembangan antibodi eritrosit, sehingga sulit menemukan darah donor yang cocok untuk transfusi berikutnya (Rediyanto, 2023).

2) Kelasi besi

Terlalu banyak zat besi dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang diberbagai sistem organ. Pemberian terapi khelasi besi dapat mencegah kondisi Komplikasi kelebihan zat besi dan penurunan angka kematian pasien Thalasemia. Proses kelasi ini dilakukan untuk mengeluarkan kelebihan besi dari tubuh, yang dapat terjadi akibat transfusi darah berulang pada pasien thalasemia mayor. Beberapa parameter yang digunakan untuk menilai timbunan besi dalam tubuh pasien meliputi: Jumlah darah yang sudah ditransfusikan, Kadar Ferritin, Saturasi transferrin, dan Kadar besi hati/Liver iron concentration (LIC). Pemberian terapi kelasi besi biasanya dimulai ketika kadar ferritin serum mencapai tingkat tertentu yang dianggap tinggi, seperti 1000 ng/mL atau lebih (misalnya, >2500 ng/mL) dan stabil selama minimal 3 bulan.. Pemberian terapi kelasi besi juga dapat dipertimbangkan berdasarkan jumlah transfusi darah yang telah diterima oleh pasien. Misalnya, jika pasien telah menerima transfusi sebanyak 10-20 kali atau mencapai volume darah tertentu, terapi kelasi besi dapat dipertimbangkan (Kemenkes RI, 2018).

2. Zat Besi dalam tubuh

a. Metabolisme Besi

Sumber zat besi untuk metabolisme zat besi berasal dari makanan dan penghancuran (daur ulang) eritrosit pada sistem retikuloendotelial oleh makrofag. Ada dua sumber zat besi dalam tubuh yaitu Heme dan Non-Heme. Heme terdapat dalam produk hewani seperti ayam, daging, ikan, cumi-cumi, dan udang. Sedangkan Non-Heme ditemukan dalam sumber tumbuhan seperti beras, kacang-kacangan, buah-buahan, sayuran, dan pasta. Proses Absorpsi Zat besi dalam makanan, baik dalam bentuk heme maupun non-heme, masuk ke usus halus. Pada usus halus, ion ferri (Fe^{3+}) dari zat besi non-heme perlu direduksi menjadi ion ferro (Fe^{2+}) sebelum dapat diabsorpsi. Penyerapan dan oksidasi Ion ferro (Fe^{2+}) diabsorpsi oleh sel mukosa usus halus. Dalam sel mukosa usus, ion ferro mengalami oksidasi kembali menjadi ion ferri (Fe^{3+}). Sebagian ion ferri akan membentuk ferritin, suatu protein penyimpanan, dan disimpan terutama di hati, lien, dan sumsum

tulang. Ion ferri yang tidak tersimpan sebagai ferritin akan diangkut oleh transferin untuk dilepaskan kedalam peredaran darah. Sebagian kecil akan berikatan dengan apoferritin, membentuk ferritin dan disimpan sebagai cadangan (Kurniati, 2020)

Transferin adalah glikoprotein yang disintesis di hati dan berperan sentral dalam metabolisme besi tubuh. Fungsi utama transferin adalah mengangkut besi dalam sirkulasi darah ke berbagai tempat dalam tubuh yang membutuhkan besi. Ini termasuk pengiriman besi dari usus ke sumsum tulang untuk membentuk hemoglobin yang baru (Permatasari et al., 2022)

Kadar besi total pada tubuh orang dewasa berkisar antara 3500-4000 mg. Sekitar 2/3 dari total besi di tubuh dapat ditemukan dalam molekul hemoglobin (Hb), yang terdapat dalam sel darah merah dan bertanggung jawab atas transportasi oksigen. Sebagian besar sisanya, sekitar 1/3 dari total besi, dapat ditemukan sebagai cadangan di sumsum tulang, hati, dan lien. Hampir 90% dari besi yang disimpan dalam tubuh dapat ditemukan dalam bentuk ferritin atau hemosiderin. Kedua bentuk ini adalah protein penyimpanan besi (Kurniati, 2020).

b. Penimbunan zat besi akibat transfusi

Pada thalasemia, pasien memerlukan transfusi darah seumur hidup. Transfusi berulang ini justru dapat menimbulkan banyak komplikasi dalam pengobatan pasien thalasemia. Jika obat khelasi tidak diminum untuk menghilangkan zat besi dari tubuh, kadar zat besi (ferritin) dalam darah akan terus meningkat (Wahidiyat, 2016). Penimbunan besi pada thalasemia termasuk dalam kelompok hemokromatosis sekunder. Hemokromatosis adalah kondisi yang ditandai oleh penimbunan besi yang berlebihan dalam tubuh. Pada thalasemia adalah contoh dari hemokromatosis sekunder, di mana peningkatan penyerapan besi dari saluran pencernaan dan transfusi darah berulang menyebabkan penumpukan besi dalam tubuh. Terjadi sebagai respons terhadap kondisi medis atau pengobatan tertentu yang meningkatkan penyerapan atau pengendapan besi dalam tubuh (Kartoyo & SP, 2016).

Penimbunan besi dalam berbagai organ tubuh pada kondisi seperti thalasemia dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang memengaruhi fungsi organ tersebut. Penimbunan besi dalam hati dapat menyebabkan

kerusakan hati secara progresif, demikian pula pada pankreas penimbunan besi dapat berkontribusi pada perkembangan diabetes. Diabetes yang disebabkan oleh penimbunan besi sering disebut sebagai diabetes besi atau diabetes hemokromatosis. Pada kelenjar endrokin penimbunan besi akan mengganggu pertumbuhan dan seksualnya (Wahidiyat, 2016).

Untuk mengatasi penumpukan zat besi pada pasien yang melakukan transfusi berulang, diperlukan zat khelasi besi. Pemberian terapi khelasi besi dapat menurunkan angka kematian dan mencegah komplikasi kelebihan zat besi pada penderita thalasemia. Tujuan utamanya untuk mengikat besi yang tidak terikat transferin di plasma dan membantu mengeluarkan besi dari tubuh. Pemberian terapi kelasi besi biasanya dimulai ketika terdapat indikasi peningkatan kadar besi dalam tubuh dan risiko penimbunan besi yang dapat menyebabkan komplikasi (Kemenkes RI, 2018).

3. Ferritin

Ferritin adalah protein kompleks berukuran besar yang berperan penting dalam penyimpanan dan transportasi zat besi dalam tubuh. Ferritin terdiri dari 24 subunit monomer dan dapat menyimpan hingga beberapa ribu ion besi dalam strukturnya. Ferritin ditemukan di berbagai sel tubuh, tetapi konsentrasinya biasanya tinggi di dalam sel-sel tertentu, termasuk makrofag sumsum tulang, limpa, dan hati. Ferritin terdiri dari 24 subunit monomer yang terdiri dari rantai polipeptida berat (H) (21 kDa) atau ringan (L) (19 kDa) yang dikodekan oleh dua gen ferritin berbeda. 24 subunit monomer bergabung membentuk partikel bola berongga yang dapat menyimpan hingga 4000 atom besi sebagai ion Fe^{3+} (Cullis et al., 2018). Kadar ferritin serum mencerminkan jumlah total simpanan besi dalam tubuh. Ketika terjadi peningkatan penyerapan atau penimbunan besi dalam tubuh, kadar ferritin dalam darah dapat meningkat sebagai respons terhadap peningkatan simpanan besi (Rusdi et al., 2018).

Ferritin berperan sebagai protein penyimpanan zat besi utama dalam tubuh, terutama di hati, limpa, dan sumsum tulang. Fungsi utamanya adalah menyimpan besi dalam bentuk yang tidak reaktif, sehingga dapat dimobilisasi kembali bila dibutuhkan untuk proses biologis, seperti pembentukan hemoglobin dan sel darah merah. kadar ferritin serum dapat meningkat sebagai respons terhadap peradangan tersebut. Kenaikan ini dapat mencerminkan respons sistem

kekebalan tubuh terhadap infeksi, trauma, atau kondisi inflamasi lainnya (Puspitaningrum et al., 2016).

Pengukuran kadar ferritin dalam serum merupakan salah satu metode umum yang digunakan untuk memantau tingkat penimbunan besi pada pasien thalasemia yang menjalani transfusi berulang. Kadar ferritin serum yang tinggi mungkin menandakan kelebihan akumulasi zat besi dalam tubuh, karena transfusi darah banyak mengandung zat besi. Kadar ferritin di atas 1000 ng/mL umumnya dianggap sebagai tanda akumulasi zat besi yang signifikan. Transfusi darah berulang dapat menyebabkan komplikasi hemosiderinosis dan hemochromatosis, yaitu menyebabkan zat besi menumpuk di jaringan tubuh (*iron overload*), oleh karena itu dapat menyebabkan kerusakan pada organ tubuh seperti jantung, ginjal, limpa, tulang, hati, dan pankreas (Delpita & Rachmawati, 2019)

Terapi kelasi besi bertujuan untuk untuk membantu mengeluarkan kelebihan zat besi dari tubuh, khususnya pada kondisi seperti pada penderita thalasemia yang sering melibatkan transfusi darah berulang. Pemberian kelasi besi seringkali dimulai setelah penimbunan zat besi mencapai tingkat tertentu, yang dapat dipantau dengan mengukur kadar serum ferritin. Pemberian kelasi besi dapat dipertimbangkan jika kadar serum ferritin melebihi batas tertentu, misalnya, >2500 ng/mL, dan hal ini bertahan setidaknya selama 3 bulan (Amelia et al., 2020).

B. Kerangka Konsep

