

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. Thalasemia

Thalasemia merupakan penyakit kelainan darah genetik yang menyebabkan penurunan produksi hemoglobin akibat penurunan atau tidak terbentuknya rantai globin ( $\alpha$ -globin dan  $\beta$ -globin). Rantai globin merupakan protein fungsional pembentuk hemoglobin yang berfungsi untuk mengikat oksigen pada darah. Hal ini dapat menimbulkan berkurangnya atau tidak terdapatnya sel darah merah di dalam tubuh yang akan menimbulkan masalah kesehatan seperti anemia, pucat, nyeri, lemah dan kelainan pada tulang (*thalassemic facie*) serta ikterus dan hepatosplenomegali. Penderita thalasemia tidak mampu memproduksi salah satu dari protein tersebut dalam jumlah yang cukup sehingga sel darah merahnya tidak terbentuk dengan sempurna. Oleh karena itu, akan terbentuk eritrosit yang relatif mempunyai fungsi yang berkurang. Hal tersebut akan mengakibatkan hemoglobin tidak dapat mengangkut oksigen dalam jumlah yang cukup (Yunitha, R. A. Y, 2013). Thalasemia diklasifikasikan berdasarkan defisiensi pembentukan rantai globin dibedakan menjadi thalasemia *alpha* dan thalasemia *betha*. Klasifikasi thalasemia berdasarkan gejala klinis dikategorikan menjadi dua yaitu thalasemia minor dan thalasemia mayor (Suryani *et al.*,2015).

Tabel 2.1 Hemoglobin terbentuk dalam berbagai tahap kehidupan

| Hemoglobin             | Komponen Rantai    | Waktu Pembentukan   | Gen pembentuk   | Porporasi pada dewasa |
|------------------------|--------------------|---|---|-----------------------|
| F (hemoglobin fetal)   | $\alpha_2\gamma_2$ | Masa fetus dan fase neonatus awal; komponen minor pada anak dan dewasa                      | $\alpha$ , G $\gamma$ , <sup>a</sup> $\gamma$ atau keduanya | Kurang dari 1%        |
| A ( hemoglobin dewasa) | $\alpha_2\beta_2$  | Masa akhir fetus dan meningkat menjadi komponen mayor pada neonatus, bayi, anak, dan dewasa | $\alpha$ , $\beta$  | 95,5-97,5%            |

|       |                    |   |                  |          |
|-------|--------------------|---|------------------|----------|
| $A_2$ | $\alpha_2\delta_2$ | Meningkat dari masa neonatus ke masa selanjutnya, tetapi tetap menjadi komponen minor | $\alpha, \delta$ | 2,0-3,5% |
|-------|--------------------|---|------------------|----------|

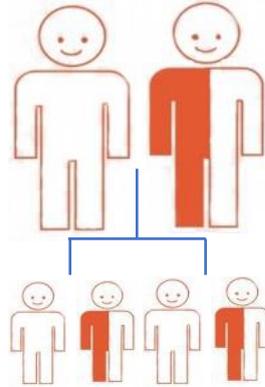
## 2. Epidemiologi Thalasemia

Saat ini thalasemia didapatkan hampir di semua belahan dunia, akibat terjadinya migrasi populasi hingga ke Eropa, Amerika dan Australia. Talasemia  $\alpha$  ditemukan di Asia Timur, Asia Tenggara, Cyprus, Yunani, Turki dan Sardinia. Sedangkan thalasemia  $\beta$  banyak ditemukan di Mediterania, Timur Tengah, India, Pakistan, Asia Tenggara, Rusia Selatan dan Cina. Di Cyprus dan Yunani lebih banyak varian  $\beta^+$  sedangkan di Asia Tenggara lebih banyak varian  $\beta$ . Talasemia  $\alpha$  sering dijumpai di Asia Tenggara, lebih sering daripada thalasemia  $\beta$ . Dari hasil survei lokal dan kunjungan wawancara para ahli, WHO memperkirakan jumlah pembawa sifat kelainan hemoglobin mencapai 269 juta orang. Sekitar 3% populasi dunia (150 juta orang) membawa gen thalasemia  $\beta$ .

Berdasarkan data dari Yayasan Thalasemia Indonesia, jumlah kasus penyakit thalasemia sebanyak 8.011 pada Mei 2017 meningkat dari tahun 2015 yang berjumlah 7.029 kasus. Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk thalasemia dunia, yaitu negara dengan frekuensi gen (angka pembawa sifat) thalasemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan bahwa frekuensi gen thalasemia beta berkisar 3-10%, namun data dari rumah sakit di Indonesia angka yang didapatkan masih jauh lebih rendah dari perkiraan jumlah yang sebenarnya. Berdasarkan data Yayasan Thalasemia Indonesia (YTI) dan Perhimpunan Orangtua Penderita Thalasemia Indonesia (POPTI) dari hasil skrining pada masyarakat umum dari tahun 2008-2017, didapatkan pembawa sifat thalasemia sebanyak 699 orang (5,8%) dari 12.038 orang yang diperiksa, sedangkan hasil skrining pada keluarga thalasemia tahun 2009-2017 didapatkan sebanyak 1.184 orang (28,61%) dari 4.137 orang.

### 3. Penurunan Gen atau Sifat Thalasemia

- a. Perkawinan dari 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua sehat pembawa gen mutan atau karier Thalasemia (Thalasemia minor).

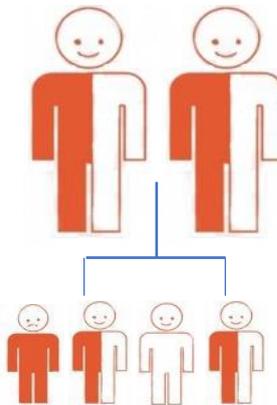


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2. 1 Perkawinan Normal VS Minor

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat normal dan 1 orang tua sehat karier (Thalasemia minor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 50% sehat normal, dan 50% sehat karier (Thalasemia minor).

- b. Perkawinan dari 1 orang tua sehat karier (Thalasemia minor) dan 1 orang tua sehat karier (Thalasemia minor).

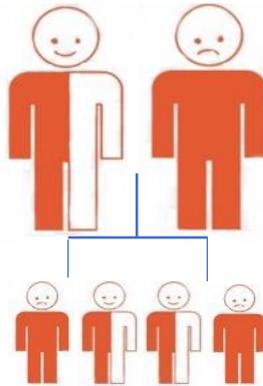


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2. 2 Perkawinan Minor VS Minor

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat karier (Thalasemia minor) dan 1 orang tua sehat karier (Thalasemia minor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 25% sehat normal, dan 50% sehat karier, dan 25% pengidap (Thalasemia mayor).

- c. Perkawinan dari 1 orang tua sehat karier (Thalasemia minor) dan 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor).

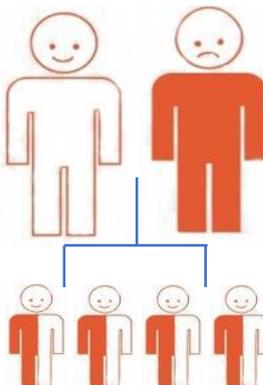


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2. 3 Perkawinan Minor VS Mayor

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat karier (Thalasemia minor) dan 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 50% sehat karier (Thalasemia minor) dan 50% pengidap (Thalasemia mayor).

- d. Perkawinan dari 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor).

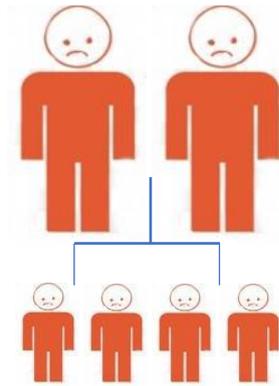


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2. 4 Perkawinan Normal VS Mayor

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat normal dan 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 100% sehat karier (Thalasemia minor).

- e. Perkawinan dari 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor) dan 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor).



Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2. 5 Perkawinan Mayor VS Mayor

Pada perkawinan dari 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor) dan 1 orang tua pengidap (Thalasemia mayor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 100% pengidap (Thalasemia mayor).

Keterangan :



: Individu Normal



: Thalasemia Minor



: Thalasemia Mayor

#### 4. Patofisiologi Thalasemia

Pada trimester pertama kehidupan intrauterin, zeta, epsilon, alpha, dan rantai gamma berada pada kadar yang signifikan dan pada beberapa kondisi membentuk Hb Gower I, Hb Gower II, Hb Portland, dan hemoglobin F. Hb Gower dan Hb Portland segera menghilang, HbF akan menetap dan membentuk pigmen respirasi selama kehidupan intrauterin. Sebelum lahir, produksi rantai gamma ( $\gamma$ ) mulai berkurang sehingga setelah usia 6 bulan setelah kelahiran, hanya tersisa HbF (<2%) dalam jumlah sedikit yang terdeteksi di dalam darah. Pada fase awal kehidupan intrauterin, sintesis rantai beta dipertahankan dalam kadar rendah, akan tetapi secara bertahap meningkat sampai kadar signifikan pada akhir trimester ketiga dan berlanjut hingga neonatal dan dewasa. Sintesis rantai delta tetap dipertahankan dalam kadar

rendah sampai usia dewasa (<3%). Oleh karena itu selama perkembangan normal, sintesis Hb Gower janin dan Portland digantikan oleh sintesis HbF, dan nantinya digantikan oleh hemoglobin dewasa, HbA dan HbA<sub>2</sub>.

Rantai  $\gamma$  yang digantikan rantai  $\beta$  akan berikatan dengan rantai  $\alpha$  membentuk HbA. Reduksi rantai globin  $\beta$  menyebabkan penurunan sintesis dari HbA serta meningkatnya rantai globin  $\alpha$  bebas sehingga menyebabkan terbentuknya eritrosit hipokromik dan mikrositik. Ketidakseimbangan sintesis rantai globin  $\alpha$  dan  $\beta$  mempengaruhi derajat thalasemia. Presipitat yang terbentuk dari akumulasi rantai  $\alpha$  membentuk badan inklusi pada eritrosit, menyebabkan kerusakan membran eritrosit serta destruksi dini eritroblas yang sedang berkembang di sumsum tulang. Kerusakan membran menyebabkan imunoglobulin dan komplemen berikatan dengan membran, memberi sinyal kepada makrofag untuk menyingkirkan prekursor eritroid dan eritrosit yang rusak. Sel retikuloendotelial menyingkirkan eritrosit abnormal dari limpa, hati, dan sumsum tulang sebelum masa hidupnya berakhir, sehingga tercipta keadaan anemia hemolitik. Eritropoiesis yang tidak efektif serta hemolisis inilah tanda utama dari thalasemia  $\beta$  (Wijaya, Nancy, & Farida, 2018).

Eritrosit masih dapat mempertahankan produksi rantai  $\gamma$ , berikatan dengan rantai  $\alpha$  bebas yang berlebihan membentuk HbF. Pengikatan tersebut menyebabkan kadar rantai  $\alpha$  bebas berkurang sehingga mengurangi gejala penyakit dan menyediakan hemoglobin tambahan yang mampu mengikat oksigen. Namun, kenaikan kadar HbF berakibat meningkatnya afinitas oksigen sehingga terjadi hipoksia. Keadaan anemia dan hipoksia menstimulasi produksi eritropoietin. Eritropoiesis yang tidak efektif meningkat, menyebabkan perluasan dan deformitas tulang (Wijaya, Nancy, & Farida, 2018).

Eritropoiesis yang tidak efektif menghambat produksi hepcidin oleh hati yang bertugas menghambat absorpsi besi dan pelepasan besi dari makrofag serta hepatosit. Maka, pada thalasemia beta terjadi peningkatan absorpsi besi serta pelepasan besi dari makrofag, berakibat penumpukan besi pada sirkulasi dan kemudian pada organ-organ. Besi disimpan dalam jaringan dalam bentuk ferritin, yang kemudian terdegradasi menjadi hemosiderin, sehingga pada

thalasemia beta kadar ferritin serta hemosiderin meningkat (Wijaya, Nancy, & Farida, 2018).

## 5. Klasifikasi Thalasemia

Berdasarkan kelainan klinis, thalasemia terbagi atas tiga pembagian utama yaitu:

- a. Talasemia minor (talasemia trait) yaitu thalasemia pembawa sifat, diturunkan dari salah satu orang tua sehingga bersifat heterozigot. Klinis dapat tanpa gejala atau disertai anemia mikrositik ringan yang tidak memerlukan transfusi darah. Thalasemia minor bisa juga disebut sebagai pembawa sifat, traits, pembawa mutan, atau karier Thalasemia. Karier Thalasemia tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini bisa dipahami karena abnormalitas gen yang terjadi hanya melibatkan salah satu dari dua kromosom yang dikandungnya, bisa dari ayah atau dari ibu. Satu gen yang normal masih mampu memberikan kontribusi untuk proses sistem hematopoiesis yang cukup baik. Beberapa penelitian bahkan menyebut bahwa diantara pendonor darah rutin pada unit-unit transfusi darah adalah karier Thalasemia
- b. Thalasemia intermedia merupakan kelompok kelainan heterogen dengan derajat berat kelainan bervariasi. Termasuk di dalamnya kelompok homozigot dan heterozigot ganda thalasemia  $\beta^+$  minor atau thalasemia  $\beta$  yang diperberat faktor pemberat genetik berupa triplikasi  $\alpha$  homozigot maupun heterozigot. Menunjukkan fenotif klinis di antara thalasemia mayor dan minor. Pasien dapat mengalami splenomegali, dan kadar hemoglobin stabil pada 60-90 g/dL tanpa transfusi. Sama seperti halnya Thalasemia mayor, individu dengan Thalasemia intermedia terjadi akibat kelainan pada 2 kromosom yang menurun dari ayah dan ibunya. Perbedaan ada pada jenis gen mutan yang menurun. Individu Thalasemia mayor menurun 2 gen mutan bertipe mutan berat, sedangkan pada Thalasemia intermedia 2 gen tersebut merupakan kombinasi mutan berat dan ringan, atau mutan ringan dan mutan ringan. Onset awitan atau kenampakan klinis dari Thalasemia intermedia tidak seawal Thalasemia mayor. Diagnosis awal bisa terjadi pada usia belasan tahun, atau bahkan pada usia dewasa. Secara klinis Thalasemia intermedia menunjukkan gejala dan tanda yang sama dengan Thalasemia mayor, namun lebih ringan dari gambaran Thalasemia mayor.

Pasien intermedia tidak rutin dalam memenuhi transfusi darahnya, terkadang hanya 3 bulan sekali, 6 bulan sekali atau bahkan 1 tahun sekali. Namun pada keadaan tertentu, keadaan intermedia dapat jatuh ke keadaan mayor jika tubuh mengeluarkan darah yang cukup banyak, atau tubuh memerlukan metabolisme yang tinggi seperti keadaan infeksi yang menahun, kanker atau keadaan klinis lain yang melemahkan sistem fisiologis hematologi atau sistem darah. Pasien Thalasia intermedia ini dapat cenderung menjadi mayor ketika anemia kronis tidak tertangani dengan baik dan sudah menyebabkan gangguan organorgan seperti hati, ginjal, pankreas, dan limpa.

- c. Thalasia mayor, atau anemia Colley merupakan thalasia akibat penurunan sintesis rantai  $\gamma$  dan rantai  $\beta$ . Pada saat lahir anak normal, namun saat usia 6-12 bulan dimana terjadi penurunan hemoglobin akan membutuhkan transfusi darah teratur. Thalasia mayor adalah keadaan klinis thalasia yang paling berat. Kondisi thalasia mayor terjadi karena gen penyandi hemoglobin pada 2 alel kromosom mengalami kelainan. Pasien membutuhkan transfusi darah sejak tahun pertama pertumbuhan pada rentang usia 6-24 bulan dan kontinyu sampai seumur hidupnya. Rutinitas transfusi thalasia mayor berkisar antara 2 minggu sekali sampai 4 minggu sekali. Gejala thalasia mayor secara umum muncul pada usia 7 bulan awal pertumbuhan bayi atau setidaknya pada bawah tiga tahun (batita). Gejala awal adalah keadaan pucat pada kulitnya terlihat pada bagian telapak tangan, mata bagian kelopak mata sebelah dalam, daerah perut, dan semua permukaan kulit. Lambat laun bayi akan terlihat lebih lemas, tidak begitu aktif, dan tidak bergairah menyusu. Bayi akan mengalami kegagalan untuk berkembang secara normal dan menjadi semakin pucat. Beberapa masalah seperti diare, lemah, serangan demam berulang, dan pembesaran perut progresif yang disebabkan oleh pembesaran limpa dan hati dapat menjadi alasan pasien untuk datang ke pelayanan kesehatan. Di beberapa negara berkembang, disebabkan kurangnya sumber daya yang ada, gambaran klinis Thalasia ditandai dengan keterlambatan pertumbuhan, pucat, ikterus, hipotrofi otot, genu valgum, hepatosplenomegali, ulkus kaki, dan perubahan tulang yang disebabkan oleh perluasan sumsum tulang. Tulang rangka akan mengalami perubahan struktur terutama pada

tulang panjang, perubahan khas daerah kraniofasial, dahi yang menonjol, depresi dari jembatan hidung kecenderungan untuk kenampakan mata mongoloid, dan hipertrofi maxillae yang cenderung mengekspos gigi atas (tonggos).

Berdasarkan kelainan genetik thalasemia dibedakan menjadi dua yaitu thalasemia alpha dan thalasemia betha.

a. Thalasemia  $\alpha$

Thalasemia  $\alpha$  disebabkan oleh mutasi salah satu atau seluruh globin rantai alfa yang ada. Thalasemia alfa terdiri dari *Silent Carrier State*,  $\alpha$  Thalasemia *Trait*, Hb H *Disease*, dan  $\alpha$  Thalasemia Mayor (Rodiani, R., & Anggoro, A, 2017).

1. Thalasemia- $\alpha$  *silent carrier*, terjadi delesi pada gen tunggal ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) akan menyebabkan keadaan asimtomatik dan hematologi normal.
2. Thalasemia- $\alpha$  *trait* (minor), terjadi delesi pada 2 gen ( $--/\alpha\alpha$ ) yang menyebabkan mikrositosis dan tidak terdapat anemia.
3. Thalasemia- $\alpha$  intermedia atau HbH *disease* terjadi delesi 3 gen ( $--/-\alpha$ ) menyebabkan anemia hemolitik, inefektif eritropoesis, kelaian tulang dan splenomegali.
4. Delesi 4 gen ( $---/--$ ) akan menyebabkan thalasemia- $\alpha$  mayor dan Hb Bart's *syndrome* (rantai gamma). Keadaan ini dapat menyebabkan hydrops fetalis pada fetus dan bersifat letal (Pratama, & Kurniati, 2019).

b. Thalasemia  $\beta$

Thalasemia  $\beta$  disebabkan oleh kelainan pada rantai globin  $\beta$  Gen globin  $\beta$  terletak di lengan pendek kromosom 11. Thalasemia  $\beta$  terjadi oleh karena mutasi resesif dari satu atau dua rantai globin  $\beta$  tunggal pada kromosom 11.

Jenis thalasemia  $\beta$  dibagi menjadi:

1. Thalasemia  $\beta$  mayor (*Cooley's Anemia*)

Penderita thalasemia mayor tidak dapat membentuk hemoglobin yang cukup sehingga hampir tidak ada oksigen yang dapat disalurkan ke seluruh tubuh, yang lama kelamaan akan menyebabkan kekurangan O<sub>2</sub>, gagal jantung kongestif, maupun kematian. Penderita thalasemia mayor memerlukan

transfusi darah yang rutin dan perawatan medis demi kelangsungan hidupnya (Kusuma, W. 2016).

2. **Thalasemia intermedia.**

Kedua gen mengalami mutasi tetapi masih bisa memproduksi sedikit rantai beta globin. Derajat anemia tergantung derajat mutasi gen yang terjadi (Lazuana, 2014). Thalasemia intermedia ditandai oleh gambaran klinis dan derajat keparahan yang berada di antara bentuk mayor dan minor. Penderita ini secara genetik bersifat heterogen. Umumnya penderita dengan kelainan ini cukup sehat dan hanya membutuhkan transfusi darah pada saat terjadinya infeksi.

3. **Thalasemia  $\beta$  minor (*trait*)**

Penderita memiliki satu gen normal dan satu gen yang bermutasi. Penderita mungkin mengalami anemia mikrositik ringan (Wijaya, Nancy, & Farida, 2018). Penderita biasanya secara klinis asimtomatik. Umumnya hemoglobin yang ditemukan adalah Hb A, dan yang khas proporsi Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) meningkat dengan nilai kira-kira 4-7% dari total hemoglobin, tidak seperti halnya dengan angka normal, yaitu sekitar 2-3%.

Thalasemia diwariskan secara autosomal resesif, berdasarkan penurunan sifatnya genotif thalasemia dibedakan menjadi :

1. Thalasemia homozigot, terjadi kerusakan pada kedua kromosom homolog sehingga kehilangan rantai globin ganda. Pada thalasemia  $\beta$  rantai  $\beta$  tidak diproduksi sama sekali sehingga hemoglobin A tidak dapat diproduksi. Pada thalasemia  $\alpha$  rantai  $\alpha$  sama sekali tidak diproduksi sehingga terbentuk rantai globin  $\gamma_4$  yang disebut Hb Bart's.
2. Thalasemia heterozigot, kerusakan terjadipada salah satu kromosom homolog.

**6. Hemoglobin Varian (Hemoglobinopati)**

Hemoglobinopati meliputi kelainan pada struktur dan gangguan sintesis hemoglobin (thalasemia). Kelainan pada Hb ini merupakan kelainan gen tunggal yang pada awalnya ditemukan di daerah endemis malaria tetapi saat ini dapat ditemukan di seluruh dunia. Tingkat kelahiran individu homozigot atau heterozigot ganda hemoglobinopati, termasuk thalasemia alpha dan beta tidak kurang dari 2,4 per 1000 kelahiran. Anemia sel *sickle* menempati urutan teratas

untuk kelainan pada hemoglobin. Talasemia beta major dan HbE-thalasemia beta hampir sama banyaknya. Di Asia Tenggara dengan total penduduk lebih dari 600 juta, kelainan pada hemoglobin termasuk thalassemia, HbE dan HbCS merupakan kelainan genetik yang paling banyak ditemukan dan memiliki prevalensi tinggi. Indonesia memiliki beberapa daerah yang endemik malaria, sehingga diperkirakan banyak ditemukan kasus kelainan pada Hb termasuk thalasemia. Lebih dari 300 struktur varian hemoglobin telah diketahui, sebagian besar disebabkan substitusi satu asam amino. Istilah ‘varian’ digunakan daripada ‘abnormal’ karena tidak berkaitan dengan penyakit. Hemoglobin yang abnormal dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis mutasi yang mendasari atau konsekuensi klinis yang diakibatkannya. Kondisi heterosigot disebut pembawa, sedang pada keadaan homosigot menyebabkan kelainan Varian hemoglobin yang ada antara lain HbS, HbD, Punjab, HbE, HbH, HbM, HbBart, HbG, Philadelphia dan HbHasheron ( Wulandari, R. D. 2018).

## 7. Pemeriksaan Laboratorium Talasemia

Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis Talasemia adalah sebagai berikut :

- 1). Darah perifer lengkap (DPL)
  - a. Anemia atau kadar hemoglobin rendah dijumpai pada Talasemia mayor cukup berat dengan kadar hemoglobin mencapai  $<7$  g/dL. Terkadang pada jenis HbE/Talasemia, Hb dapat mencapai 8 atau 9 g/dL.
  - b. Hemoglobinopati seperti Hb *Constant Spring* dapat memiliki MCV dan MCH yang normal, sehingga nilai normal belum dapat menyingkirkan kemungkinan Talasemia trait dan hemoglobinopati.
  - c. Indeks eritrosit merupakan langkah pertama yang penting untuk skrining pembawa sifat thalasemia (trait), thalasemia  $\delta\beta$ , dan *High Persisten Fetal Hemoglobine* (HPFH),
  - d. *Mean corpuscular volume* (MCV)  $< 80$  fL (mikrositik) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH)  $< 27$  pg (hipokromik). Talasemia mayor biasanya memiliki MCV 50 – 60 fL dan MCH 12 – 18 pg.
  - e. Nilai MCV dan MCH yang rendah ditemukan pada Talasemia, dan juga pada anemia defisiensi besi. MCH lebih dipercaya karena lebih sedikit dipengaruhi

oleh perubahan cadangan besi (*less susceptible to storage changes*). Oleh karena itu pada MCV dan MCH yang sedikit lebih rendah dari normal, untuk memastikan apakah hal tersebut disebabkan oleh Thalasemia (minor) atau defisiensi besi, maka perlu dilakukan uji suplementasi besi.

2). Gambaran darah tepi

Uji gambaran darah tepi dapat dilakukan untuk memperkuat diagnosis hematologi rutin. Pada laboratorium skala Puskesmas teknik ini dapat membantu klinisi untuk mendiagnosis Thalasemia baik minor maupun mayor.

- a. Pada Thalasemia mayor hampir dapat ditemukan semua jenis kelainan eritrosit. Anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan tear-drop), mikrositik hipokrom, basophilic stippling, badan Pappenheimer, sel target, dan eritrosit berinti (menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis)
- b. Total hitung dan neutrofil meningkat. Bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia.
- c. Pada Thalasemia  $\alpha$  terutama pada karier dan badan inklusi HbH (*heinz body*) dapat ditemukan pada pemeriksaan. Badan inklusi ini terjadi akibat gambaran hemoglobin yang terdenaturasi atau tidak aktif.
- d. *Red Cell Distribution Width* (RDW). RDW menyatakan variasi ukuran eritrosit dalam darah. RDW didapatkan pada waktu pemeriksaan hematologi rutin. Anemia defisiensi besi memiliki RDW yang meningkat  $>14,5\%$ , tetapi tidak setinggi seperti pada Thalasemia mayor. Thalasemia trait memiliki eritrosit mikrositik yang uniform sehingga tidak / hanya sedikit ditandai dengan peningkatan RDW. Thalasemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan RDW yang tinggi nilainya
- e. Jumlah retikulosit menunjukkan aktivitas sumsum tulang. Pasien Thalasemia memiliki aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan diperoleh hasil yang rendah.

Menurut NP, Rembulan Ayu (2015) Konfirmasi dengan analisis hemoglobin menggunakan:

1. Elektroforesis hemoglobin tidak ditemukannya HbA dan meningkatnya HbA2 dan Hb F.

2. *Elektroforesis cellulose acetate* digunakan untuk mengetahui jenis Hb varian kualitatif.
3. Metode kromatografi mikrokolom digunakan untuk mengetahui HbA2 kuantitatif.
4. Metode Alkali denaturasi modifikasi betke digunakan untuk deteksi Hb F.
5. Metode *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) analisis kualitatif dan kuantitatif.

Jika diperlukan dilakukan analisis DNA untuk memastikan jenis mutasi apa yang terkandung dalam setiap sel individu Talasemia. Pada beberapa kasus analisis DNA pada talasemia menjadi diagnosis definitif karena gambaran darah dan elektroforesis hemoglobin yang meragukan (Rujito, 2019).

## **8. Tranfusi Darah Penderita Talasemia**

Sampai saat ini belum ditemukan obat yang menyembuhkan penyakit talasemia. Transfusi darah dilakukan bila kadar Hb < 7 atau 90-100 g/l. Jenis transfusi yang diberikan yaitu sel darah merah pekat dan disertai dengan pemberian kelasi besi. Transfusi darah berulang dapat memperpanjang usia harapan hidup pasien talasemia mayor, tetapi juga memberikan dampak negatif terjadinya kelebihan besi. Transfusi darah berulang dan peningkatan absorpsi besi di usus sebagai akibat eritropoiesis yang tidak efektif pada penderita thalassemia dan menyebabkan penimbunan besi. Pada keadaan penimbunan besi, kadar besi serum, saturasi transferin dan feritin akan meningkat serta *total iron binding capacity* (TIBC) terlampaui, hal ini dapat menyebabkan reaksi radikal bebas yang bersifat sitotoksik sehingga mengakibatkan kerusakan oksidasi lipid, protein dan asam nukleat. Zat besi secara bebas beredar di dalam pembuluh darah dan dapat menumpuk di berbagai organ tubuh lalu menjadi kerusakan. Kadar feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi retikuloendotelial yang sangat berguna untuk mendiagnosis keadaan defisiensi zat besi atau keadaan kelebihan zat besi. Kadar feritin normal berkisar antara 20 µg/L sampai 200 µg/L. Kadar feritin di atas 1000 µg/L akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ.

## 9. 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. Indikator penumpukan besi dalam tubuh dapat dinilai melalui jumlah kantong darah yang ditransfusikan, kadar serum feritin, transferin, biopsi hati untuk mengukur kadar besi, mengukur besi melalui MRI, dan feritometer. Jika transfusi darah sudah dilakukan sebanyak >10 kali, maka kadar besi secara umum sudah meningkat diambang normal, zat kelator dapat diadministrasikan. Parameter lain adalah kadar serum feritin di atas 1000 ng/mL, dan atau saturasi transferin  $\geq 70\%$ . Ada 3 macam obat utama kelator yaitu Deferoksamin dengan nama dagang Desferal, Deferiprone dengan merek Feriprox dengan konsumsi minum tablet, dan Deferasirox (Exjade) dengan tablet berbentuk everfescen. Efek pengobatan kelasi besi dapat dipantau dengan menggunakan indikator serum feritin ataupun metode yang lebih valid adalah dengan mengukur LIC (*liver Iron Concentration*). LIC dapat dikatakan baik jika <7000 ug/g berat kering hati atau Feritin serum antara 1000-2500 ng/mL. Namun perlu diingat bahwa parameter terakhir ini tidak merepresentasikan nilai yang valid kadar besi dalam tubuh karena dapat dipengaruhi oleh infeksi dan atau inflamasi lainnya. Pemberian kelasi besi harus dimonitor kemungkinankemungkinan komplikasi atau efek sampingnya. Efek samping ini bersifat individual diantaranya adalah : Gangguan audiologi (telinga), katarak, gangguan pertumbuhan, reaksi alergi. Keluhan tersebut terjadi pada obat Deferoksamin. Obat Deferiprone dan Deferasirox dapat menyebabkan neutropenia, gangguan gastrointestinal, dan gangguan ginjal

## 10. Pemeriksaan Hb Elektroforesis

Pemeriksaan hemoglobin elektroforesis bertujuan untuk mengetahui pembentukan rantai globin secara spesifik dan untuk menentukan tipe thalasemia yang diderita pasien. Pemeriksaan ini pula yang digunakan sebagai diagnosa pasti pada kasus thalasemia. Pemeriksaan hemoglobin elektroforesis sebaiknya juga dilakukan kepada orangtua pasien guna menentukan gen varian

pembawa thalasemia dan menentukan prognosis pasien (Bakta, 2007 dikutip dalam Ardian, 2018). Elektroforesis hemoglobin pada pH alkali merupakan salah satu cara pemeriksaan analisis hemoglobin yang banyak digunakan untuk membuktikan adanya hemoglobin abnormal.

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalasemia ada beberapa cara pemeriksaan elektroforesis hemoglobin yang dapat dilakukan, berupa pemeriksaan 415 varians kuantitatif (*electrophoresis cellose acetat membrane*), HbA<sub>2</sub> kuantitatif (metode mikrokolom), HbF (alkali denaturasi modifikasi Betke 2 menit), atau pemeriksaan elektroforesis menggunakan *capillary hemoglobin electrophoresis*. Metode yang sering digunakan dalam pelayanan kesehatan saat ini adalah HPLC dan *Capillary Zone Electrophoresis (CZE)*.

a. Nilai Rujukan

HbA : 96,8-97,8 %

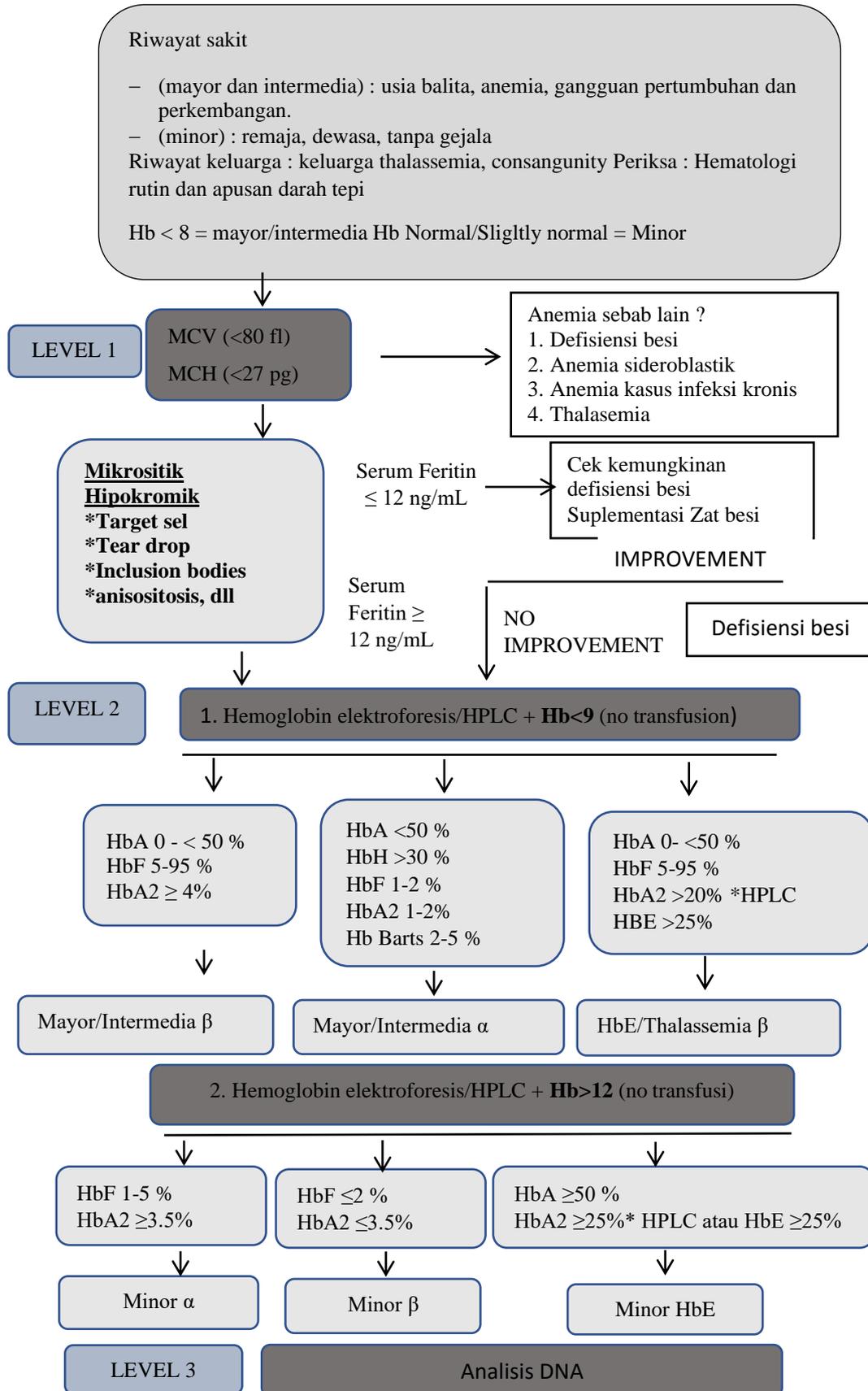
HbA<sub>2</sub> : 2,2-3,2 %

HbF : <0,5 %

## 11. Kriteria Hasil Pemeriksaan Pada Penderita Thalasemia

Pemeriksaan hemoglobin elektroforesis fokus pada kadar HbA<sub>2</sub> dan HbF sebagai penentu status thalasemia yang diderita, seperti :

- a. Kadar HbA<sub>2</sub> yang meningkat 3,6–7,8% pada seorang yang secara klinis normal, merupakan kriteria diagnostik thalassemia β.
- b. Kadar HbA<sub>2</sub> <3,5% adalah thalasemia α atau defisiensi besi.
- c. Pada kasus HbE heterozigot yang khas kadar HbA<sub>2</sub> berkisar 20–35% ,tempat hemoglobin E pada elektroforesis biasanya bergerak dan bertumpu pada HbA<sub>2</sub>.
- d. Kadar HbA<sub>2</sub> > 7% menunjukkan dugaan varian Hb yang bermigrasi bersama HbA<sub>2</sub>.



Gambar 2. 6 Alur menegakkan diagnosis dengan alat Elektroforesis

**B. Kerangka konsep**