

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Thalasemia

Thalasemia merupakan kelompok kelainan genetik heterogen yang disebabkan dari penurunan sintesis rantai α atau β hemoglobin. Hemoglobin berfungsi sebagai komponen pembawa oksigen dari sel darah merah yang terdiri dari 2 macam protein yaitu α dan β , merupakan penyakit keturunan yang berasal dari salah satu orang tua penderita menjadi pembawa sifat penyakit ini (Bajwa H, 2019).

Thalasemia diturunkan secara resesif, salah satu penyakit anemia hemolitik hereditas dimanifestasikan dengan penurunan produksi globulin pada hemoglobin yang tidak normal merusak sel darah merah di dalam pembuluh darah sehingga umur eritrosit menjadi lebih pendek dibandingkan eritrosit normal (Desmawati, 2013).

Thalasemia adalah kelainan yang ditandai dengan penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau beberapa rantai polipeptida globin, merupakan penyakit kelainan kongenital, anomaly eritropoesis hereditas sehingga hemoglobin eritrosit yang terbentuk memiliki fungsi yang berkurang. Sel darah merah tidak dapat diproduksi secara sempurna karena pada penderita thalasemia salah satu dari protein globin tidak dapat diproduksi dalam jumlah yang cukup (Ray, 2013).

Kelainan pembentukan hemoglobin tersebut dapat menyebabkan terjadinya penurunan fungsional hemoglobin. Selain menjadi pembawa oksigen, hemoglobin merupakan pigmen warna merah pada sel eritrosit yang jika kadar hemoglobin pada jaringan turun maka akan menyebabkan jaringan menjadi pucat. Berkurangnya produksi satu atau lebih rantai globin tertentu ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) akan menghentikan sintesis hemoglobin dan menyebabkan ketidakseimbangan dengan produksi normal rantai globin lainnya. Pembentukan hemoglobin abnormal menyebabkan morfologi sel darah merah yang abnormal (mikrosit, *heinz bodies*, sel target), yang dihancurkan oleh

limpa dan hati lebih cepat daripada umur sel darah merah normal (Ray, 2013).

Manifestasi klinis talasemia ditandai dengan penurunan eritropoiesis dan anemia hemolitik kronis. Hemoglobin sel darah merah yang abnormal secara klinis (hipokromia), lebih kecil dari sel darah merah normal (mikrositosis), kerusakan elemen darah (hemolisis), dan berbagai tingkat anemia (Muttaqin, 2012).

a. Epidemiologi Talasemia

Talasemia merupakan penyakit kelainan genetik yang cukup banyak diderita di dunia. Berdasarkan data *World Bank* menunjukkan 7% dari masyarakat dunia menjadi pembawa sifat talasemia, dengan kematian sekitar 50.000 – 100.000 anak dimana 80% terjadi di negara berkembang. Angka kejadian pembawa sifat talasemia banyak terdapat di daerah Mediterania, Timur Tengah, Cina Selatan, dan Asia Tenggara termasuk Indonesia. Peningkatan pesat angka jumlah penderita talasemia disebabkan terjadinya perpindahan penduduk dari daerah pembawa sifat talasemia (Kemenkes, 2019).

Indonesia termasuk negara yang berada pada sabuk talasemia dunia, merupakan negara dengan angka pembawa sifat talasemia yang tinggi dengan jumlah pembawa talasemia sekitar 3-8% dari seluruh populasi. Berdasarkan data Yayasan Talasemia Indonesia/Perhimpunan Orang Tua Penderita (YTI/POPTI) di Indonesia jumlah kasus penderita talasemia mengalami peningkatan dari yang pada tahun 2012 sebanyak 4.896 penderita menjadi 9.028 pada tahun 2018, dan pada tahun 2019 penderita talasemia di Indonesia terdapat lebih dari 10.531 penderita (Kemenkes, 2019).

b. Patofisiologi Talasemia

Hemoglobin normal terdiri dari dua rantai α dan β polipeptida setelah kelahiran. Pada talasemia dalam proses sintesis hemoglobin terjadi penurunan sebagian atau seluruh rantai alfa/beta yang menyebabkan ketidaksempurnaan struktur hemoglobin, polipeptida yang tidak seimbang ini sangat tidak stabil, mudah terpisah dan menyebabkan anemia dikarenakan

rusaknya sel darah merah. Sel darah merah akan diproduksi dalam jumlah yang banyak oleh sumsum tulang ataupun dengan proses transfusi darah untuk mengendalikan proses hemolitik (Desmawati, 2013).

Tidak patuhnya penderita terhadap transfusi darah dapat menyebabkan peningkatan eritropoesis yang tidak normal, dengan manifestasi klinis yaitu facies thalasemia (perubahan bentuk muka pada penderita thalasemia) juga penonjolan tulang tengkorak dengan pencitraan pada sinar X yaitu “rambut berdiri/*hair-on-end*” yang disebabkan oleh terjadinya hiperplasia sumsum tulang yang abnormal. Terjadi pembesaran hati dan limpa yang menyebabkan abdomen membesar sebagai akibat dari penghancuran sel darah merah yang berlebihan dan hemopoiesis ekstramedular. Hancurnya sel darah merah (hemolisis) juga dapat menyebabkan terjadinya ikterik atau penyakit kuning (Wijaya L.J., dkk., 2018).

c. Klasifikasi Thalasemia

Thalasemia dibagi menjadi tiga berdasarkan kelainan klinis, yaitu:

1) Thalasemia Mayor

Keadaan klinis penderita thalasemia yang paling berat adalah thalasemia mayor. Disebabkan adanya kelainan pada 2 alel kromosom gen penyandi hemoglobin. Transfusi darah harus dilakukan sejak tahun pertama pertumbuhan pada penderita thalasemia mayor pada rentang usia 6-24 bulan yang dilakukan secara berkelanjutan seumur hidup. Munculnya gejala thalasemia mayor pada umumnya pada usia 7 bulan diawal pertumbuhan atau dibawah tiga tahun (batita). Gejala yang timbul yaitu pucat yang terlihat pada telapak tangan, bagian kelopak mata dalam, daerah perut, dan di permukaan kulit yang kemudian bayi akan terlihat lemas dan mengalami kegagalan pertumbuhan secara normal dan perbesaran perut yang diakibatkan oleh perbesaran limpa dan hati. Pada penderita thalasemia mayor sering terjadi gangguan pertumbuhan dan malnutrisi. Gejala dapat berkurang jika penderita sedari dini rutin menjalani transfusi dan patuh mengonsumsi obat kelasi besi (Rujito, 2019).

2) Thalasemia Intermedia

Thalasemia intermedia timbul karena adanya kelaian pada 2 kromosom diturunkan dari orangtuanya. Perbedaan thalasemia mayor dengan thalasemia intermedia yaitu pada jenis gen mutan yang menurun. Pada thalasmeia mayor 2 gen mutan yang menurun bersifat berat sedangkan thalasemia intermedia kombinasi gen mutan berat dan ringan ataupun mutan ringan dan ringan. Diagnosis awal pada thalasemia intermedia bisa terjadi pada usia belasan tahun bahkan pada usia dewasa. Gejala yang ditunjukkan oleh penderita thalasemia intermedia lebih ringan dibandingkan thalasemia mayor. Penderita tidak perlu rutin menjalani transfusi darah, terkadang hanya 3 bulan sekali, 6 bulan sekali, ataupun sampai 1 tahun sekali (Rujito, 2019).

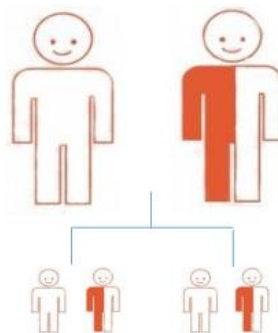
3) Thalasemia Minor

Thalasemia minor disebut juga pembawa sifat (traits) atau *carrier* thalasemia yang diturunkan dari salah satu orang tuanya. Penderita thalasemia minor tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Terjadi karena kelainan gen yang terjadi hanya melibatkan 2 kromosom yang dikandungnya, bisa dari salah satu orang tuanya. Sehingga pada satu gen normal yang lain masib mampu berkontribusi dalam proses hematopoiesis dengan cukup baik (Rujito, 2019).

d. Penurunan Gen atau Sifat Thalasemia

Penurunan penyakit thalasemia terjadi secara resesif autosomal, terjadi disebabkan adanya gen mutan thalasemia diturunkan dari alel orang tua yang merupakan pembawa sifat atau karier thalasemia.

1) Perkawinan dari 1 orang tua sehat dan 1 orang tua thalasemia minor.

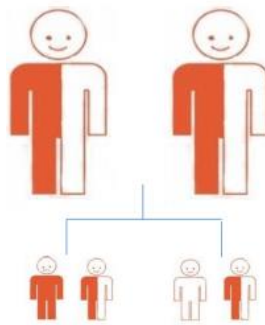


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2.1 Perkawinan Normal VS Minor

Dari perkawinan 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua thalasemia minor, peluang yang diperoleh tiap kelahiran yaitu 50% sehat normal, dan 50% thalasemia minor.

- 2) Perkawinan dari 1 orang tua thalasemia minor dan 1 orang tua thalasemia minor.

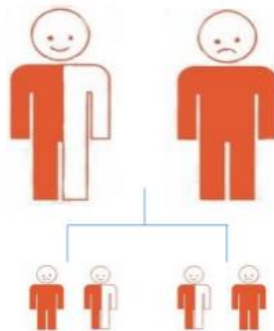


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2.2 Perkawinan Minor VS Minor

Dari perkawinan 1 orang tua thalasemia minor dan 1 orang tua thalasemia mayor, peluang yang diperoleh tiap kelahiran yaitu 25% sehat normal, dan 50% thalasemia minor, dan 25% thalasemia mayor.

- 3) Perkawinan dari 1 orang tua thalasemia minor dan 1 orang tua thalasemia mayor.

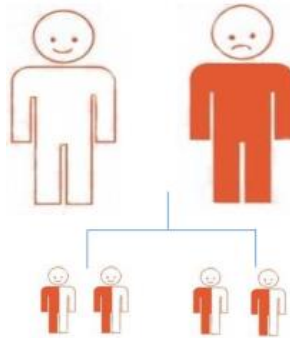


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2.3 Perkawinan Minor VS Mayor

Dari perkawinan 1 orang tua yang thalasemia minor dan 1 orang tua thalasemia mayor, peluang yang diperoleh tiap kelahiran yaitu 50% thalasemia minor dan 50% thalasemia mayor.

- 4) Perkawinan dari 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua thalasemia mayor.

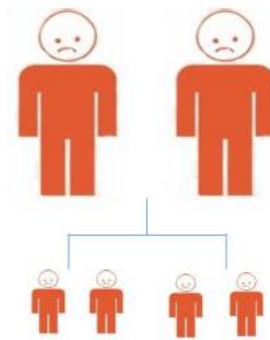


Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2.4 Perkawinan Normal VS Mayor

Dari perkawinan 1 orang tua yang sehat normal dan 1 orang tua thalasemia mayor, peluang yang diperoleh tiap kelahiran 100% thalasemia minor.

- 5) Perkawinan dari 1 orang tua thalasemia mayor dan 1 orang thalasemia mayor.



Sumber: Rujito, 2019

Gambar 2.5 Perkawinan Mayor VS Mayor

Dari perkawinan 1 orang tua thalasemia mayor dan 1 orang tua thalasemia mayor, peluang yang diperoleh tiap kelahiran yaitu 100% thalasemia mayor.

e. Pemeriksaan Laboratorium Thalasemia

1) Darah Perifer Lengkap (DPL)

- a) Anemia atau kadar hemoglobin rendah ditemui pada thalasemia mayor cukupberat dengan kadar hemoglobin mencapai < 7 g/dL.
- b) Hemoglobinopati seperti Hb *Constant Spring* dapat memiliki MCV dan MCH yang normal, sehingga nilai normal belum dapat menyingkirkan kemungkinanthalasemia trait dan hemoglobinopati.

- c) Indeks eritrosit merupakan langkah pertama yang penting untuk skrining pembawa sifat thalasemia (trait), thalasemia β , dan *High Persisten Fetal Hemoglobine* (HPFH).
- d) *Mean corpuscular volume* (MCV) < 80 fL (mikrositik) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) < 27 pg (hipokromik). Thalasemia mayor biasanya memiliki MCV 50 – 60 fL dan MCH 12–18 pg.
- e) Nilai MCV dan MCH yang rendah ditemukan pada thalasemia, dan juga pada anemia defisiensi besi. MCH lebih dipercaya karena lebih sedikit dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (Kemenkes RI, 2018).

2) Gambaran Darah Tepi

- a) Anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan tear-drop), mikrositik hipokrom, basophilic stippling, badan Pappenheimer, sel target, dan eritrosit berinti (menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis)
- b) Total hitung dan neutrofil meningkat bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia.
- c) *Red Cell Distribution Width* (RDW) pada thalasemia mayor lebih tinggi dibandingkan dengan anemia defisiensi besi yang meningkat > 14,5%. Thalasemia trait mempunyai bentuk eritrosit mikrositik yang seragam sehingga tidak/hanya sedikit ditandai dengan peningkatan RDW. Thalasemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan RDW yang nilainya tinggi.
- d) Jumlah retikulosit yang meningkat, menandakan pada penderita thalasemia aktivitas sumsum tulang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi mempunyai nilai yang rendah (Kemenkes RI, 2018).

f. Transfusi Darah

Thalasemia hingga saat ini belum ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit secara total. Transfusi darah dilakukan bertujuan untuk menekan hematopoiesis ekstramedular dan memaksimalkan tumbuh kembang anak penderita thalasemia (Kemenkes RI, 2018). Transfusi dilakukan jika Hb < 7 g/dL setelah dilakukan 2 kali pemeriksaan dengan jarak lebih dari 2 minggu, yang bukan disebabkan karena hal lain seperti trauma,

infeksi, dan penyakit kronis lainnya. Bila kadar Hb pra-transfusi > 6 g/dL, volume darah yang ditransfusikan 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam. Jika Hb < 6 g/dL dan atau kadar Hb berapa pun tetapi dijumpai tanda gagal jantung maka volume darah yang ditransfusikan dikurangi menjadi 2-5 mL/kg/dL dengan kecepatan transfusi dikurangi hingga 2 mL/kg/jam. Transfusi darah dengan Hb pre-transfusi di atas 9 g/dL dapat mencegah eritropoesis ekstraspluler, mencegah kerusakan organ, meningkatkan imunitas tubuh, menekan kebutuhan darah selanjutnya, dan mengurangi serapan besi di saluran cerna (Rujito, 2019).

Jenis darah yang ditransfusikan PRC yang telah melewati uji saring dan untuk thalasemia mayor jenis darah yang sebaiknya ditransfusikan yaitu PRC rendah leukosit (*leukodepleted*). Volume darah yang diberikan tergantung pada nilai Hb penderita pre-transfusi dan darah yang akan ditransfusikan adalah golongan darah yang sama dengan darah penderita (Kemenkes RI, 2018).

2. Hemoglobin

Molekul hemoglobin terdiri dari empat rantai globin polipeptida, yang masing-masing mengandung molekul heme yang secara reversible mengikat oksigen. Hemoglobin memproduksi senyawa karbamino dengan karbon dioksida dan buffer ion hidrogen dalam sel darah merah sehingga dapat memfasilitasi pengangkutan karbon dioksida dalam darah. Hemoglobin yang tidak normal disebabkan karena perubahan rantai globin, atom besi, atau dari pengikatan ligan selain oksigen (Doda dkk., 2020).

Hemoglobin terdapat pada sel darah merah dan merupakan protein kompleks yang mengikat zat besi (Fe). Fungsi utama hemoglobin yaitu mengangkut oksigen (O_2) dari paru-paru ke seluruh tubuh dan menukarnya dengan karbon dioksida (CO_2). Tiap sel darah merah terkandung 640 juta molekul hemoglobin. Pada darah orang dewasa normal mempunyai tiga jenis hemoglobin. Kandungan utamanya yaitu hemoglobin dewasa atau *adult hemoglobin* (HbA) dengan struktur molekul terdiri dari empat rantai polipeptida $\alpha_2\beta_2$, hemoglobin fetus atau *fetal* (HbF) sebanyak 0,5-0,8% yang mengandung rantai α dan rantai γ ($\alpha_2\gamma_2$) dan hemoglobin dewasa minor atau

minor adult hemoglobin (HbA₂) yang terdiri dari rantai α bersama rantai δ ($\alpha_2\delta_2$) sebanyak 1,5-3,2% (Nugraha, 2017).

3. Feritin

Feritin adalah senyawa yang terdiri dari molekul besi yang terikat pada apoferritin, selubung protein. Zat besi yang disimpan sekitar 25% dari total zat besi pada tubuh. Feritin ditemukan terutama di hati, limpa, sumsum tulang, dan sel retikuloendotelia (NHS, 2022).

Feritin merupakan protein yang mengikat zat besi di dalam tubuh. Dalam sel, zat besi disimpan dalam bentuk terikat dengan feritin. Fungsi feritin untuk menyimpan zat besi dalam bentuk terlarut dan non toksik. Jumlah total simpanan zat besi tubuh akan berkorelasi dengan kadar feritin serum sehingga pengukuran feritin serum merupakan pemeriksaan laboratorium untuk memperkirakan status simpanan zat besi (Supriatna, dkk., 2020).

a) Pemberian Kelasi Besi

Pemberian transfusi darah rutin menyebabkan penumpukan besi dalam tubuh penderita. Komplikasi dari kelebihan zat besi dapat dicegah dengan pemberian kelasi besi dan bisa menurunkan angka kematian pada penderita thalasemia. Tujuan pemberian kelasi besi untuk mendetoksifikasi kelebihan besi dengan cara mengikat besi yang tidak terikat transferrin di plasma dan mengeluarkan besi dari dalam tubuh. Terapi kelasi dimulai setelah penumpukan besi dalam tubuh penderita signifikan, dinilai dari jumlah darah yang ditransfusikan, kadar feritin serum, saturasi transferrin dan kadar besi hati/*Liver iron concentration* (Kemenkes RI, 2018).

Pemberian kelasi besi pada batas LIC minimal 3000 ug/g dan jika kadar feritin serum sudah mencapai 1000 ng/ml. Kelasi besi kombinasi diberikan jika kadar feritin serum > 2500 ng/ml yang menetap minimal 3 bulan atau telah terjadi hemosiderosis jantung pada pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*). Pada Thalasemia, feritin akan cenderung terlihat normal atau lebih, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan kurang dari nilai normal (Kemenkes RI, 2018).

4. Splenektomi

Splenektomi merupakan tindakan insisi pemotongan spleen/limpa dari tubuh. Splenektomi tidak menjadi alternatif apabila transfusi rutin dilakukan sejak usia dini dan berlangsung secara adekuat (Rujito, 2019). Splenektomi adalah intervensi yang direkomendasikan untuk mengurangi konsumsi darah yang berlebihan dan akibat kelebihan besi yang parah (Daar dan Taher, 2021).

Splenektomi dipertimbangkan pada penderita usia > 5 tahun yang telah menjalani transfusi darah yang adekuat, tetapi memiliki gejala terjadi peningkatan kebutuhan transfusi PRC, terdapat tanda hipersplenisme dan splenomegali masif. Tindakan splenektomi dapat diminimalkan dengan transfusi yang optimal sesuai dengan panduan. Namun, splenektomi dapat dilakukan dengan pertimbangan pada beberapa indikasi di bawah ini (Kemenkes RI, 2018):

- a) Kebutuhan transfusi meningkat hingga lebih dari 200-250 ml PRC/kg/tahun atau 1,5 kali lipat dibanding kebutuhan biasanya (umumnya 180 ml/kg/tahun).
- b) Kondisi hipersplenisme ditandai oleh splenomegali dan leukopenia atau trombositopenia persisten, yang bukan disebabkan oleh penyakit atau kondisi lain.
- c) Kebutuhan transfusi darah dapat dikurangi secara signifikan hingga berkisar 30-50% dalam jangka waktu yang cukup lama.

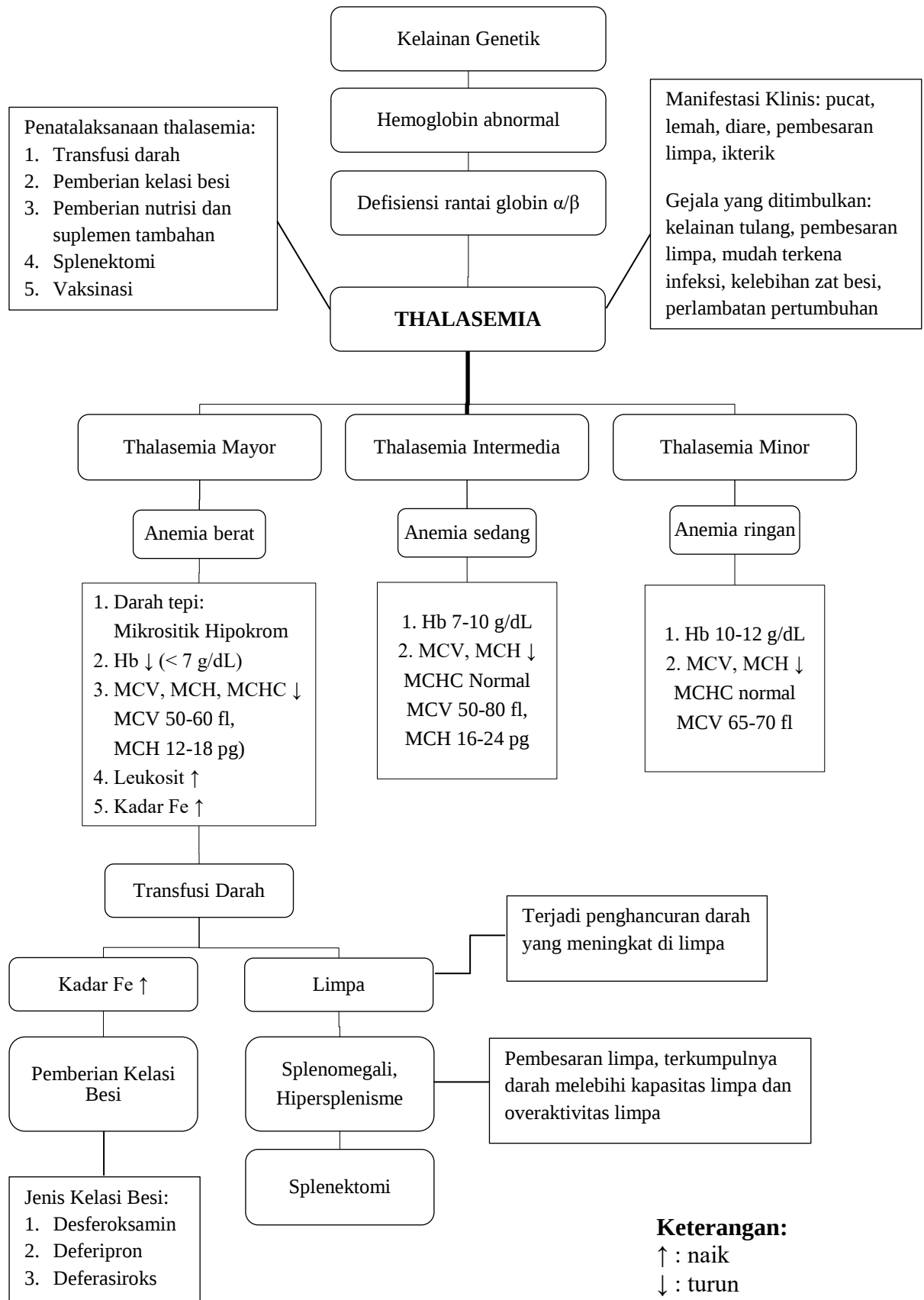
Splenomegali diartikan sebagai pembesaran limpa yang diukur berdasarkan berat atau ukuran, sedangkan hipersplenisme menunjukkan overaktivitas limpa dalam penghancuran unsur darah yang terbentuk, sehingga jumlah dalam sirkulasi berkurang. Ukuran limpa normal berukuran sampai dengan 12 cm dengan berat limpa normal adalah 70-200 gram, panjang lebih dari 12 dan berat limpa 400-500 gram menunjukkan indikasi splenomegali (Chapman, et all., 2022).

Pada penderita yang akan menjalani splenektomi perlu dilakukannya vaksinasi hepatitis B, pneumokokus, meningokokus dan HiB (*Haemophilus influenzae B*). Penderita pasca splenektomi rentan terjadinya kemungkinan

infeksi, maka penting bagi penderita untuk melengkapi catatan imunisasi penderita. Untuk mencegah komplikasi pasca-splenektomi dilakukan pemberian vaksin sebagai upaya imunoprolifaksis (Kemenkes RI, 2018).

- a) Vaksinasi pneumokokus dilakukan menggunakan vaksin polisakarida 23-*valent* (PPV-23) minimal 2 minggu sebelum splenektomi dan revaksinasi diulang setelah 5 tahun pasca splenektomi.
- b) Vaksinasi HiB diberikan 2 minggu sebelum operasi jika tidak ada riwayat vaksinasi sebelumnya.
- c) Vaksinasi meningokokus direkomendasikan di daerah endemis.

B. Kerangka Teori



Sumber: Modifikasi Kemenkes RI, 2018; Desmawati, 2013; Sukri, 2016

C. Kerangka Konsep

