

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN TEORI

1. Talasemia

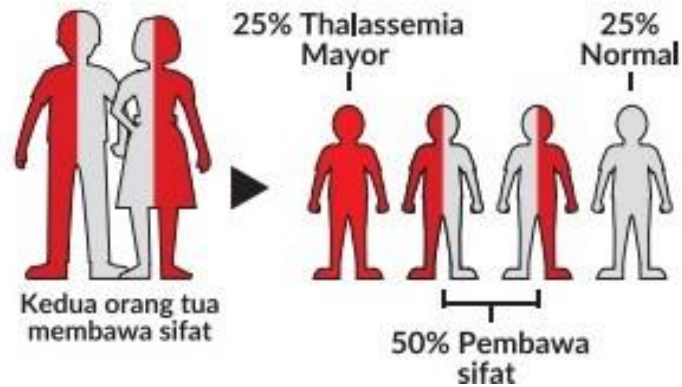
Talasemia berasal dari kata Yunani Thalassa (laut) dan haema yang berarti darah. Penyakit ini pertama kali ditemukan di kalangan penduduk Mediterania. Talasemia merupakan penyakit genetik paling umum yang menyerang hampir semua kelompok etnis di dunia (Harahap, 2013).

Talasemia adalah penyakit hemolitik bawaan yang disebabkan sel darah merah mengalami gangguan sintesis hemoglobin. Penyakit ini pada orang dewasa ditandai dengan tidak adanya atau penurunan sintesis rantai β , α -, dan/atau rantai globin lain yang membentuk struktur normal molekul dasar hemoglobin. Talasemia merupakan penyakit pada sistem hematologi, yang sering dikaitkan dengan sekelompok hemoglobinopati. Ringkasnya, talasemia berhubungan dengan kelainan jumlah komponen hemoglobin.

Secara klinis, talasemia terbagi menjadi tiga, yaitu talasemia mayor yang memerlukan transfusi darah secara teratur dan dilakukan seumur hidup. Pembagian lainnya adalah ketika pasien memerlukan transfusi darah tetapi tidak secara rutin, hal ini disebut dengan talasemia intermedia. Jika penderita tidak menunjukkan gejala dan terlihat normal secara kasat mata, maka ia disebut pembawa sifat atau talasemia minor.

Penyakit Talasemia mencakup kondisi mulai dari gejala klinis yang paling ringan talasemia sifat (*carrier*) atau talasemia minor (bentuk heteroigot hingga yang paling parah talasemia mayor (bentuk homozigot). Bentuk heterozigot merupakan diturunkan dari salah satu orang tua penderita talasemia, sedangkan bentuk homozigot diwarisi dari kedua orang tua penderita talasemia. Masalah talasemia terjadi ketika sifat talasemia kawin dengan sesamanya, sehingga kemungkinan 25% keturunannya akan memiliki sifat talasemia, 50% anaknya

akan memiliki sifat thalassemia, dan hanya 25% keturunannya yang memiliki sifat talasemia yang mempunyai darah normal.



Sumber: Regar, 2009

Gambar 2.1 Skema penurunan penyakit talasemia.

1) Epidemiologi

Penyakit dengan insiden dan prevelensi tertinggi didunia salah satunya adalah talasemia yang merupakan penyakit hemolitik hereditier. Talasemia paling sering terjadi di daerah yang dikenal dengan zona talasemia, yaitu Asia Selatan, Asia Tenggara, Semenanjung Cina, Timur Tengah, Mediterania, dan Kepulauan Pasifik. Saat ini terjadi penyebaran secara pesat penyakit talasemia diberbagai negara antara lain, Eropa, Australia, dan Amerika. Alasannya adalah terjadi perkawinan antar kelompok etnis berbeda dan peningkatan migrasi penduduk.

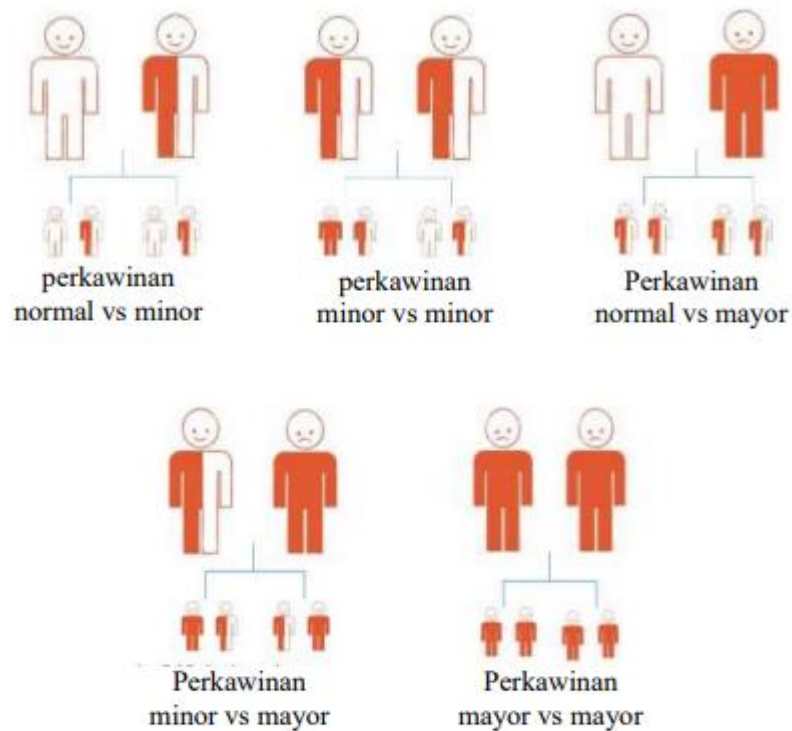
2) Penurunan Gen atau Sifat Talasemia

Penyakit talasemia digolongkan sebagai kelainan darah yang bersifat diwariskan atau diturunkan karena terdapat cacat genetik pada pembentuk globin yang berasal dari orang tuanya (Kusuma, 2016). Permasalahan talasemia dapat terjadi jika talasemia trait kawin dengan sesamanya sehingga terjadi penurunan talasemia pada keturunannya dengan kemungkinan 25% dari keterunannya talasemia mayor, 50% menderita talasemia trait, dan hanya 25% dari keturunannya yang mempunyai darah normal (Regar, 2009).

Menurut Sukri (2016) dikutip dalam Nazilarahma, D. (2019) berikut adalah mekanisme penurunan gen atau sifat Talasemia:

- 1) Individu normal + individu, maka anak yang lahir dari pasangan ini mempunyai peluang 50% untuk menjadi normal, 50% carrier.
- 2) Individu carrier + individu carrier, maka anak yang lahir dari pasangan ini mempunyai peluang kondisi thaller 25%, normal 25%, dan carrier 50%.
- 3) Individu normal + normal thaller, maka anak yang lahir dari pasangan ini akan mempunyai peluang terlahir dalam kondisi carrier 100%, thaller 0%, dan normal 0%.
- 4) Individu carrier + individu thaller, maka anak yang lahir dari pasangan ini akan mempunyai peluang terlahir dalam kondisi carrier 50%, thaller 50%, dan normal 0%.
- 5) Individu thaller + individu thaller, maka anak yang lahir dari pasangan ini, akan mempunyai peluang terlahir dalam kondisi carrier 0 %, normal 0%, dan thaller 100%.

Seorang individu normal yaitu seseorang yang tidak memiliki gen talasemia dalam tubuhnya. Sedangkan individu carrier adalah individu yang di dalam tubuhnya memiliki gen pembawa sifat talasemia. Individu thaller memiliki talasemia dalam tubuhnya.



Keterangan :



: Individu normal



: Thalasemia minor



: Thalasemia mayor

Gambar 2.2.

Skema pewarisan sifat talasemia (Rujito, 2019)

- Perkawinan dari 1 orang tua sehat pembawa (talasemia minor) dan 1 orang tua normal yang sehat
 Dalam perkawinan antara satu orang tua sehat dengan pembawa (talasemia minor) dengan satu orang tua normal yang sehat, peluang diturunkannya setiap anak akan menjadi 50% terlahir normal dan 50% terlahir karier sehat (talasemia minor).
- Perkawinan dari 1 orang tua sehat karier (talasemia minor) dan 1 orang tua sehat karier (talasemia minor)

Dalam perkawinan antara dua orang yang merupakan karier sehat (talasemia minor), maka peluang setiap anak yang lahir adalah 25% terlahir normal, 50% terlahir karier yang sehat dan 25% terlahir dengan karier (talasemia mayor).

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

Dalam suatu perkawinan salah satu orang tuanya adalah karier yang sehat (talasemia minor) dan salah satu orang tuanya adalah karier (talasemia mayor), maka peluang setiap anak yang lahir akan menjadi karier 50% (talasemia minor) dan 50% karier (talasemia mayor).

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

Dalam perkawinan dengan salah satu orang tua yang mengidap talasemia mayor dan satu orang tua sehat, kemungkinannya adalah setiap anak akan menjadi 100% pembawa anak yang sehat saat lahir (talasemia minor).

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

Dalam perkawinan 2 orang yang mengidap talasemia mayor, peluang setiap anak lahirnya dengan penyakit tersebut adalah 100% (talasemia mayor).

3) Klasifikasi Talasemia

Talasemia secara garis besar berdasarkan genetic penyakitnya, yaitu talasemia beta dan talasemia alfa. Talasemia beta adalah suatu kondisi dimana rantai globin beta terganggu. Sedangkan talasemia alfa merupakan penyakit dimana rantai globin alfa rusak atau terganggu, sedangkan (Kusuma, W, 2016).

- a. Talasemia $-\beta$

Talasemia $-\beta$ terjadi dikarenakan mutasi resesif dari salah satu atau dua rantai globin β tunggal pada kromosom 11. Talasemia β juga disebabkan oleh kelainan yang terjadi pada rantai globin $-\beta$ yang terletak di lengan pendek kromosom 11. Jenis talasemia β dibagi menjadi:

- i. Talasemia β mayor (Cooley's Anemia)

Penderita talasemia mengalami kondisi dimana tidak dapat memproduksi hemoglobin dalam jumlah cukup yang menyebabkan kurangnya oksigen yang didistribusikan ke seluruh tubuh, sehingga dapat mengakibatkan kekurangan O₂, gagal jantung atau kematian dalam jangka panjang. Pada penderita talasemia mayor mengalami kondisi yang mengahruskan penderitanya untuk melakukan transfusi darah dan perawatan medis secara teratur untuk bertahan hidup (Kusuma, W. 2016). Beta-talasemia mayor (β) ditandai dengan terjadinya kerusakan eritrosit dan perubahan morfologi termasuk bentuk dan ukuran sel darah merah. Perubahan tersebut ditandai saat pemeriksaan darah tepi dengan ditemukannya sel-sel abnormal yaitu sel mikrositik, sel darah merah berinti (eritroblas), fragmen kecil, dan sel target (leptosit) (Suryani, Wiharto, & Wahyudiani, 2015).

ii. Talasemia intermedia.

Talasemia intermedia memiliki tanda dengan gambaran klinis dan tingkat keparahan yang terletak antara bentuk minor dan mayor. Secara genetic individu yang terkena dampak memiliki sifat yang heterogeny. Pada penderita penyakit ini biasanya dijumpai dalam keadaan cukup sehat dan hanya memerlukan transfusi darah jika terjadi infeksi (Regar, 2009).

iii. Talasemia β minor (trait).

Pada penderita talasemia β minor mempunyai dua gen yang berbeda, satu gen bermutasi dan satunya gen normal. Kemungkinan yang terjadi pada penderita adalah mengalami anemia mikrositik ringan (Wijaya, Nancy, & Farida, 2018). Pasien biasanya tidak menunjukkan gejala klinis. Hemoglobin yang biasanya ditemukan pada penderita talasemia β minor adalah HbA yang memiliki proporsi peningkatan hemoglobin sekitar 4-7%, berbeda dengan normal yaitu sebesar 2-3% (Regar, 2009).

b. Talasemia - α

Talasemia α terjadi karena mutasi salah satu atau seluruh globin rantai alfa yang ada. Talasemia alfa terdiri dari Silent Carrier State, α Talasemia Trait, α Talasemia Mayor, dan Hb H Disease (Rodiani, R., & Anggoro, A, 2017).

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

Klasifikasi talsemia berdasarkan kelainan klinisnya dibagi menjadi tiga, yaitu talasemia minor, talasemia mayor, dan talasemia sedang (intermedia) (Rujito et al., 2018). Pengklasifikasiannya dari tingkat keparahan klinis, dari karier atau karier tanpa gejala klinis (talasemia minor), gejala sedang (talasemia intermedia) atau anemia ringan dan anemia berat, pada kondisi tersebut bergantung pada transfusi darah dan dapat menyebabkan kematian pada janin atau bayi yang baru lahir (talasemia mayor) (Bakta I.M., 2007 dalam Willy, 2014).

- 1) Talasemia mayor. Pada Talasemia mayor, terjadi gangguan produksi rantai globin yang menyebabkan ketidak seimbangan sintesis antara rantai globin (beta dan alfa). Hal ini menjadi penyebab eritropoesis tidak efektif dan anemia hipokromik mikrositik yang parah. Terjadi pembentukan zat yang dapat merusak membrane eritrosit pada rantai alfa yang tidak memiliki pasangan, kerusakan yang terjadi menjadi penyebab kematian dan eritropoesis yang tidak efektif. (Alam, M. D. S., Sudjud, R. W., & Indriasari, 2014).
- 2) Talasemia minor (talasemia trait) disebut sebagai pembawa sifat, yang diturunkan dari salah satu orang tua yang melakukan perkawinan sehingga bersifat heterozigot. Gejala yang dapat terjadi pada keadaan klinis yaitu dapat terjadi tanpa gejala yang disertai dengan anemia mikrositik ringan yang dan memerlukan tranfusi darah (Rodiani, R., & Anggoro, A. 2017). Keadaan ini

terjadi pada orang yang sehat, namun dapat menurunkan gen talasemia pada keturunannya (Rinda Y, 2019)

- 3) Talasemia intermedia. Terjadi mutase pada dua gen yang menghasilkan sejumlah kecil rantai beta globin. Derajat anemia tergantung pada derajat mutasi gen yang terjadi (Lazuana, 2014). Derajat keparan dan gambaran klinis talasemia berada diantara bentuk minor dan mayor. Secara genetik penderita bersifat heterogen.

2. Hemoglobin Varian (Hemoglobinopati)

Hemoglobinopati memiliki kelainan hemoglobin (talasemia) dan kelainan struktur sintesis. Penyakit Hb ini merupakan penyakit dengan kelainan gen tunggal awal ditemukannya adalah di daerah endemis malaria namun kini telah menyebar ke seluruh dunia. Insiden hemoglobinopati, termasuk individu homozigot atau heterozigot ganda pada talasemia alfa dan beta, setidaknya 2,4 per 1000 kelahiran. Anemia sel sabit berada di urutan tertinggi dalam daftar kelainan hemoglobin. Talasemia beta HbE dan talasemia beta mayor hampir sama. Di Asia Tenggara, yang merupakan rumah bagi lebih dari 600 juta orang, penyakit hemoglobin seperti talasemia, HbE, dan penyakit genetik yang paling umum tersebar luas adalah Hb CS. Indonesia mempunyai beberapa daerah endemis malaria, dan prevalensi penyakit Hb seperti talasemia diperkirakan tinggi. Diketahui terdapat lebih dari 300 struktur hemoglobin yang berbeda, sebagian besar dihasilkan dari pertukaran asam amino individu. Digunakan istilah "varian" untuk mengartikan kondisi abnormal yang tidak berhubungan dengan penyakit. Pengklasifikasian hemoglobin yang tidak normal berdasarkan dari jenis mutasi satau hasil klinis yang diakibatkannya. Keadaan heterozigot disebut sebagai pembawa, sedangkan keadaan homozigot sebagai penyebab kelainan. Varian hemoglobin yang tersedia adalah HbG, HbH, HbM, HbS, HbD, HbE, HbBart, Philadelphia, dan Hb Hasheron. (Wulandari, R. D. 2018).

Nilai rujukan kadar hemoglobin :

Laki – laki : 13 gr/dl – 17 gr/dl

Perempuan : 12 gr/dl – 15 gr/dl (Nugraha, Badrawi , 2017)

Di dalam tubuh, terdapat ratusan jenis hemoglobin yang berbeda, berikut adalah tipe hemoglobin yang paling umum dan yang normal hingga abnormal:

- a. Hemoglobin A, merupakan jenis hemoglobin yang umum terdapat pada tubuh orang dewasa normal sehat.
- b. Hemoglobin F atau hemoglobin fetal, dapat ditemukan pada janin atau bayi baru lahir. Setelah bayi lahir maka hemoglobin F akan digantikan dengan hemoglobin A.
- c. Hemoglobin S, pada hemoglobin ini umumnya ditemukan pada penderita anemia sel sabit.
- d. Hemoglobin C, hemoglobin yang tidak dapat membawa oksigen di dalam sel darah merah dengan baik. Dan umumnya hemoglobin ini ditemukan pada penderita anemia anemia tingkat ringan.
- e. Hemoglobin E, pada hemoglobin jenis ini umum ditemukan pada orang dengan keturunan Asia Tenggara, dan disertai dengan gejala-gejala anemia ringan atau tidak bergejala sama sekali.

3. Pemeriksaan Laboratorium Talasemia

Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis Talasemia adalah sebagai berikut :

- a. Darah perifer lengkap (DPL)
 - 1) Kadar hemoglobin rendah atau anemia ditemukan pada talasemia mayor dalam kondisi cukup berat memiliki kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL. Terkadang pada jenis HbE/talasemia, Hb dapat mencapai 9 atau 9 g/dL.
 - 2) Pada hemoglobinopati seperti Hb Constant Spring, didapatkan nilai MCH dan MCV yang normal, sehingga nilai normal tidak dapat mengesampingkan kemungkinan adanya sifat hemoglobinopati dan talasemia.

- 3) Indeks eritrosit merupakan langkah pertama yang penting untuk menyaring pembawa talasemia (sifat), talasemia $d\beta$, dan hemoglobin janin persisten (HPFH).
- 4) *Mean mean corpuscular haemoglobin* (MCH) < 27 pg (hipokromik) *mean corpuscular volume* (MCV) < 80 fL (mikrositik) dan. Talasemia mayor biasanya memiliki MCV 50 – 60 fL dan MCH 12 – 18 pg.
- 5) Nilai MCV dan MCH yang rendah terlihat pada talasemia, tetapi juga pada anemia defisiensi besi. MCH digunakan karena lebih sedikit dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (kurang sensitif terhadap perubahan penyimpanan) sehingga lebih dapat diandalkan. Oleh karena itu, jika nilai MCV dan MCH sedikit lebih rendah dari biasanya, sebaiknya dilakukan tes suplementasi zat besi untuk mengetahui apakah hal tersebut disebabkan oleh talasemia (ringan) atau karena kekurangan zat besi..

b. Gambaran darah tepi

Uji gambaran darah tepi dapat dilakukan untuk mendukung dan memperkuat diagnosis darah rutin. Pemeriksaan ini dapat membantu dokter mendiagnosis talasemia ringan dan berat.

- 1) Hampir semua jenis kelainan sel darah merah ditemukan pada talasemia mayor. Anisositosis dan pokilositosis yang nyata (termasuk sel terfragmentasi dan teardrop), mikrositosis hipokromik, basofilik stippling, badan Pappenheimer, sel target, dan sel darah merah berinti (sel darah merah dan hemoglobin) (Menunjukkan produksi abnormal).
- 2) Total hitung dan neutrofil meningkat. Jika terjadi hipersplenisme maka dapat ditemukan neutropenia, trombositopenia dan leukopenia.
- 3) Pada Talasemia α 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.
- 4) *Red Cell Distribution Width* (RDW). RDW menyatakan variasi perubahan ukuran sel darah merah dalam darah. RDW diukur sebagai bagian dari tes darah rutin. Pada anemia defisiensi besi, RDW meningkat lebih dari 14,5%, namun

tidak lebih tinggi dari pada talasemia mayor. Sifat Talasemia mempunyai sel darah merah mikrositik yang homogen, sehingga tidak terjadi atau hanya sedikit peningkatan RDW. Talasemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan nilai RDW yang tinggi.

- 5) Jumlah retikulosit memberikan informasi tentang aktivitas sumsum tulang. Pasien Talasemia mengalami peningkatan aktivitas sumsum tulang, namun akibat anemia defisiensi besi ringan. Menurut NP, Rembulan Ayu (2015) Konfirmasi dengan analisis hemoglobin menggunakan:
 - a) Elektroforesis hemoglobin tidak ditemukannya HbA dan meningkatnya HbA2 dan Hb F.
 - b) Elektroforesis *cellulose acetate* digunakan untuk mengetahui jenis Hb varian kualitatif.
 - c) Metode kromatografi mikrokolom digunakan untuk mengetahui HbA2 kuantitatif.
 - d) Metode alkali denaturasi modifikasi Betke digunakan untuk deteksi Hb F.
 - e) Metode *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) analisis kualitatif dan kuantitatif.

Jika diperlukan, analisis DNA dilakukan untuk menentukan mutasi apa yang terdapat pada sel individu talasemia. Dalam beberapa kasus, analisis DNA untuk talasemia memberikan diagnosis akhir karena jumlah darah atau elektroforesis hemoglobin dipertanyakan. (Rujito, 2019).

4) Hb Elektroforesis

Tujuan dari pemeriksaan elektroforesis hemoglobin adalah untuk mengetahui spesifik pembentukan rantai globin dan mengetahui jenis talasemia. Tes Hb elektroforesis juga digunakan sebagai diagnosis pasti pada kasus talasemia. Elektroforesis hemoglobin juga harus dilakukan pada orang tua yang terkena dampak untuk menentukan varian gen pembawa talasemia dan dapat menentukan prognosis pasien (Bakta, 2007 dikutip dalam Ardian, 2018). Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia HK.01.07/MENKES/1/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan

Kedokteran Tata Laksana Talasemia, metode pengujian elektroforesis hemoglobin dapat dilakukan dengan berbagai cara. Suatu bentuk pengujian elektroforesis menggunakan pengujian dispersi 415 kuantitatif (elektroforesis membran selosa asetat), HbA₂ kuantitatif (metode mikrokolom), HbF (basa terdenaturasi Bettke 2 menit), atau elektroforesis hemoglobin kapiler. Dalam praktik kedokteran saat ini metode yang paling umum digunakan adalah HPLC dan *capillary zone electrophoresis* (CZE). Menurut Rujito (2019) pemeriksaan tersebut akan fokus pada kadar HbF dan HbA₂ sebagai penentu status karier talasemia minor yaitu HbA₂ \geq atau \leq 3.5 % dan juga nilai persentase HbF.

Anak-anak dengan β -talasemia minor yang menjalani elektroforesis Hb didiagnosis setelah usia 12-16 bulan ketika terjadi peningkatan pada kadar HbA₂, dan HbF. Pada talasemia β mayor, elektroforesis Hb hanya menunjukkan Hb F dan HbA₂ pada anak dengan talasemia β^0 homozigot. Mereka yang memiliki gen talasemia β^+ mempunyai Hb A sedikit, namun Hb F dan HbA₂ meningkat. Diagnosis talasemia β homozigot juga harus ditegakkan jika kedua orang tua pasien memiliki talasemia β yang rendah (Liansyah, T. M., & Herdata, H. N, 2018).

5) Kerangka Konsep

