

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

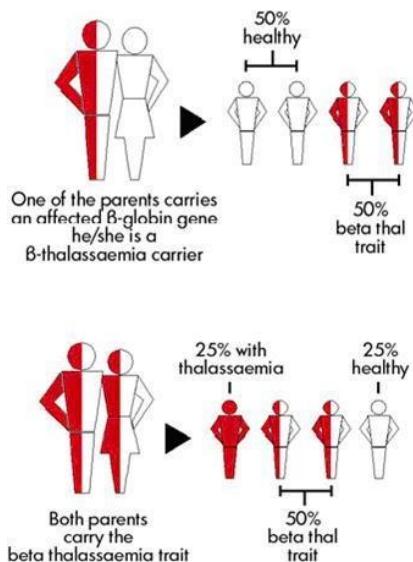
A. Tinjauan Teori

1. Thalassemia

Disebabkan karena gangguan dalam sintesis hemoglobin pada sel darah merah, *Thalassemia* dikenal sebagai hemolitik herediter yang ditemui dengan penurunan atau tidak terdapat sintesis salah satu rantai globin alfa, beta, atau rantai globin lain yang berbentuk struktur normal molekul hemoglobin utama pada orang dewasa. Dalam sistem hematologi, *Thalassemia* sering dibahas bersama dengan rumpun hemoglobinopati, kelainan struktur hemoglobin yang bisa mempengaruhi fungsi dan berlangsungnya hidup sel darah merah. Dengan singkat, hemoglobinopati yaitu kondisi yang dikaitkan dengan perubahan dalam struktur hemoglobin. Kedua kelainan tersebut membuat anemia kronis, kondisi klinis serta semua gejala yang terkait (Rujito, 2019).

Kelompok penyakit darah yang dikenal sebagai *Thalassemia* dicirikan oleh rantai globin normal dan tidak terdapat sintesis satu atau lebih. Menurut rantai yang sintesisnya terganggu, Sebagian besar *Thalassemia* diwariskan sebagai sifat resesif. Jenis yang paling relevan secara klinis adalah *Thalassemia* a dan B, yang disebabkan oleh penurunan salah satu dari dua jenis rantai polipeptida yang membentuk hemoglobin normal pada orang dewasa berdasarkan tingkat keparahan klinis dan kebutuhan transfusi, sindrom *Thalassemia* dapat diklasifikasikan secara fenotip menjadi bergantung dan *Thalassemia* yang tidak bergantung pada transfusi (Eleftheriou, 2021).

Penyakit *Thalassemia* pada anak diturunkan melalui gen dari orang tua mereka. Jika ibu dan ayahnya adalah pembawa sifat atau carier, 50% anak sebagai carier (minor), 25% akan menjadi penyandang mayor, dan 25% nya akan hidup normal. Jika ayah dan ibunya normal dan carier, maka terdapat carier pada 50% anak dan lainnya akan hidup normal 50% (E. Sri & Meri, 2019).



Sumber : <https://labcito.co.id/mengenal-penyakit/>

Gambar 2. 1 Penurunan Pola Penyakit

a. Epidemiologi

Thalassemia adalah kelainan gen tunggal yang paling umum. *Thalassemia* menyebar dari Mediterania, Timur Tengah, anak benua India, dan Burma. Kemudian menyebar ke seluruh Cina bagian Selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, Kepulauan Pasifik, dan Indonesia. Studi epidemiologi mengatakan bahwa pembawa gen *Thalassemia* alpha atau beta akan menahan infeksi plasmodium falciparum di wilayah endemis. Tingginya prevalensi *Thalassemia* di daerah-daerah tersebut juga disebabkan oleh perkawinan antar kerabat. Akan tetapi, kelainan ini bias dijumpai di semua negara karena migrasi penduduk dari tempat yang ber-prevalensi tinggi (wulandari, 2018).

Data yang diberikan Yayasan *Thalassemia* Indonesia menunjukkan bahwa angka kasus *Thalassemia* selalu meningkat. Di Indonesia, ada 10.973 kasus penyandang *Thalassemia* sejak 2012. Dari sisi pembiayaan, beban pembiayaan kesehatan terus meningkat dari tahun 2014 hingga 2020, menurut data BPJS Kesehatan 2020. Pada tahun 2020, dengan nilai 2,78 triliun, *Thalassemia* menduduki urutan kelima penyakit tidak menular, setelah penyakit jantung, gagal ginjal, kanker, dan stroke. (Kemenkes, 2022).

b. Klasifikasi

Dibagi menjadi tiga berdasarkan klasifikasi berdasarkan kriteria penting untuk pembagian berdasarkan gejala klinis, faktor resiko, jumlah transfusi darah dan gejala yang diperlukan untuk terapi suportif adalah sebagai berikut:

1) Mayor

Mayor memiliki keadaan klinis yang sangat parah. Ini dikarenakan kelainan gen penyandi hemoglobin atas dua alel kromosom penderita. Transfusi darah diperlukan bagi pasien sejak pertama pertumbuhan mereka, yaitu usia 6 hingga 24 bulan, dan selalu berjalan sepanjang hidup mereka. *Thalassemia major* biasanya dilakukan Transfusi setiap 2-4 minggu sekali (Dinkes NTB, 2021).

2) Intermedia

Kelainan pada dua kromosom ayah-ibu menyebabkan intermedia. Gen mutan yang diturunkan berbeda. Gen mayor mengandung dua gen mutan berat, sedangkan gen intermedia mengandung dua gen kombinasi mutan parah-ringan atau ringan-ringan. Intermedia memberikan gejala dan tanda yang mirip dengan mayor, tetapi tidak parah daripada mayor. Pasien intermedia tidak selalu membutuhkan transfusi darah, mereka membutuhkannya 3-6 bulan sekali atau 1 kali dalam setahun. Jika anemia kronis tidak dilakukan perawatan dengan benar akan mempengaruhi organ yang lain seperti limpa, pankreas, hati dan ginjal. Keadaan penyandang intermedia dapat memperburuk menjadi mayor (Dinkes NTB, 2021).

3) Minor

Minor akan membawa sifat, carier, atau mutan. sepanjang hidupnya carier tidak menunjukkan gejala klinis. Hal ini dikarenakan ketidaknormalan gen terjadi pada satu dari dua kromosom, sehingga gen yang normal masih dapat berkontribusi pada proses hematopoiesis (Dinkes NTB, 2021).

c. Gejala Klinis

Mayor, intermedia, dan minor adalah tiga tipe Beta-*Thalassemia* yang membedakan berbagai gejala yang mungkin ditimbulkannya. Gejalanya sebagai berikut:

- 1) Anemia berat
- 2) Pertumbuhan yang buruk
- 3) Kelainan tulang
- 4) Sering pusing
- 5) Mudah sakit dan lelah
- 6) Pucat yang tak kunjung membaik (kronis)
- 7) Memiliki riwayat transfusi berulang
- 8) Tampak kuning
- 9) Pubertas terlambat dibandingkan anak seusianya
- 10) Sesak napas

Anemia derajat ringan-berat, perluasan pada ruang sumsum tulang karena hiperplasia eritroid, hepatomegali dan splenomegali, dan hematopoiesis ekstra medular di sekitar dada dan perut adalah beberapa gejala yang akan muncul pada kondisi *Thalassemia Major* yang akut. Pucat, ikterus, "faciescooley" melebarnya dahi, batang hidung masuk ke dalam, tulang hidung menonjol dan membesarnya perut adalah beberapa dari banyak tanda klinik yang dapat muncul (Suryoadji & Alfian, 2021).

d. Patogenesis

Thalassemia adalah penyakit darah genetik sangat umum dan juga memiliki variasi pada berbagai kelompok populasi di dunia. Penyakit ini merupakan penyakit genetik yang terjadi pada sel darah, yang merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia karena nilai hemoglobin (komponen utama sel darah merah dan pengangkut oksigen) berada di bawah normal (Jwaid & Gata, 2020). *Thalassemia* memiliki dua jenis utama, yaitu Thalassemia α dan β. Selain itu, Thalassemia juga dibagi menjadi tiga kategori, yakni *Thalassemia Minor*, intermedia dan *Major*.

Thalassemia Major menyebabkan anemia berat disertai hemolisis dan kurang efektifnya proses pembentukan sel darah merah (eritropoiesis) (Agustina, et al., 2020). Gejala klinis muncul dengan kondisi fisik berubah seperti tanda tulang wajah abnormal kulit kekuningan disertai perut membuncit yang disebabkan pembesaran limpa (splenomegaly). Berdasarkan gejala klinis *Thalassemia* diklasifikasikan menjadi *Thalassemia intermedia* (TI) dan *Thalassemia major* (TM). Perubahan patofisiologis pada pasien *Thalassemia* sebagian besar ditentukan oleh jumlah rantai globin yang berlebihan, faktor yang mempengaruhi ketidakseimbangannya antara produksi rantai α atau β globin. Hemoglobin (Hb) pada individu dewasa (HbA) adalah suatu metaloprotein yang dibentuk dari 2 rantai α -globin dan 2 rantai β -globin ($\alpha_2\beta_2$) serta zat besi (gambar 1). Protein kompleks ini bertugas sebagai komponen pembawa oksigen dari sel darah merah. Jika tubuh tidak cukup memproduksi salah satu rantai globin maka Hb pada sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan tidak dapat membawa oksigen yang cukup (Syafira., et.al 2024).

e. Diagnosis

Tiga kriteria utama membedakan diagnosis: laboratorium, DNA dan kriteria klinis. Kriteria klinis lebih terfokus pada mayor, yang memerlukan transfusi darah. Gejala klinis mayor biasanya muncul saat umur 6 bulan. (Zahra, 2023).

1) Pemeriksaan fisik

- a. Sklera terdapat ikterik kekuningan karena kadar bilirubin yang melebihi batas normal
- b. Pucat
- c. Hepatosplenomegali, dikarenakan berlebihnya proses eritropoiesis dan pada sistem retikuloendostelial mengalami kerusakan eritrosit.
- d. Facies cooley dengan ciri-ciri dahi tampak menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata yang melebar, maloklusi gigi, maksila hipertrofi.
- e. Kurang gizi, perawakan pendek.
- f. Gagal tumbuh

- g. Hiperpigmentasi kulit, disebabkan timbunan besi berlebih
- h. Pubertas terlambat dikarenakan deposit besi pada jaringan sehingga hormon pertumbuhan terganggu (Zahra, 2023).

2) Anamnesis

- a) Pucat kronik.
- b) Riwayat transfusi berulang.
- c) Mempunyai Riwayat keluarga terkena *Thalassemia*
- d) Perut menjadi besar.
- e) Etnis dan suku tertentu.
- f) Riwayat pertumbuhan, perkembangan dan pubertas yang lebih lambat

3) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan labratorium yang dibutuhkan pasien termasuk pemeriksaan darah lengkap, mencakup kadar hematokrit, hemoglobin, dan indeks eritrosit. Pemeriksaan labratorium lainnya termasuk pemeriksaan profil besi, golongan darah, dan rhesus (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.01.07 Tahun 2018).

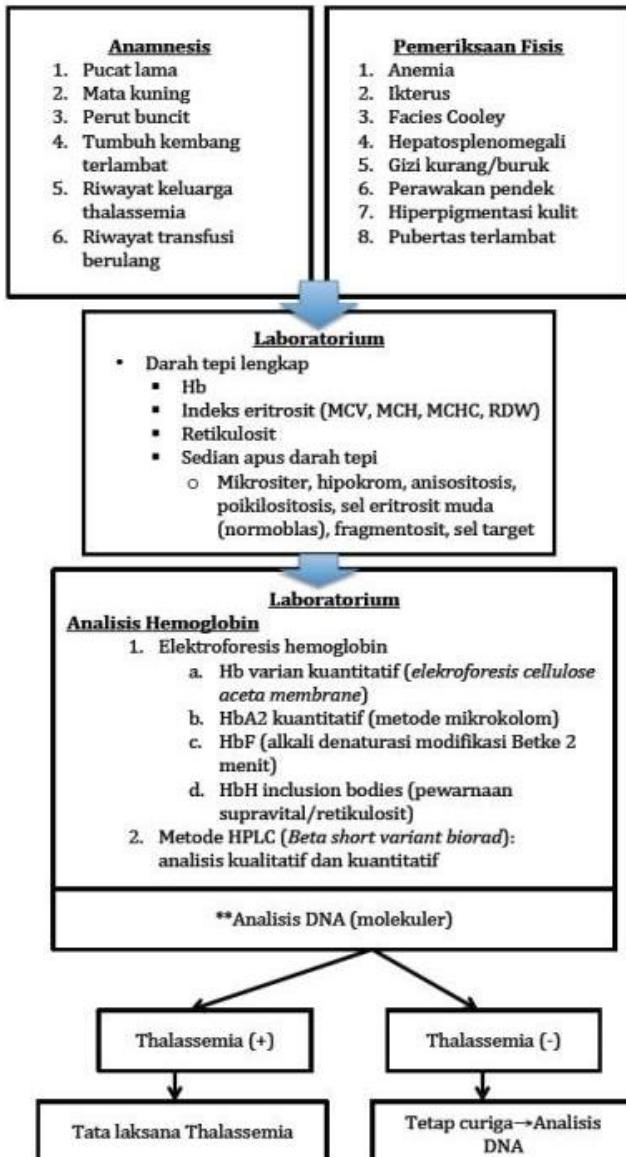
Terdapat tiga pemeriksaan indeks eritrosit, yaitu Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), dan Mean Corpuscular Concentration (MCHC). Pemeriksaan MCV menunjukkan ukuran eritrosit, dan pemeriksaan MCH dan MCHC menunjukkan warna eritrosit (Hieronymus & Titah, 2018).

Rumus untuk menghitung nilai MCV (fL) adalah jumlah hematokrit dibagi jumlah eristrosit, Rumus untuk menghitung nilai MCH adalah jumlah hemoglobin dibagi jumlah eritrosit, Rumus untuk menghitung nilai MCHC adalah jumlah hemoglobin \times 1000 dengan $MCV \times$ jumlah eritrosit (Rosidah., et.al 2020).

Uji screening indeks eritrosit sangat perlu untuk mengidentifikasi jenis. Nilai MCV pasien mayor adalah 50-60 fL, dan nilai MCH adalah 12-18 pg (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia

No.HK.01.07 Tahun 2018).

Secara umum, pada alur diagnosis Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana menyatakan alur dibawah ini:



Sumber: Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018.

Gambar 2. 2 Alur Diagnosis Thalassemia

f. Tata laksana

Tata laksana pasien memerlukan terapi seumur hidup dengan transfusi darah dan obat-obatan. Pasien *Thalassemia* anak dan dewasa memerlukan dukungan tim yang terdiri atas berbagai tenaga kesehatan dengan keahlian khusus yang tergabung dalam pusat *Thalassemia*. (Arqom et al., 2021).

1) Transfusi Darah

Karena umur sel darah merah yang pendek, perawatan berulang dengan transfusi darah dilakukan dengan teratur pada penderita. Transfusi darah dilakukan apabila nilai Hb dibawah 6 gdL% atau apabila anak lemah dan tidak ingin makan. Transfusi darah diberikan hingga kadar Hb 11 g/dL (wibowo, 2019).

Kadar hemoglobin menentukan jumlah darah yang ditransfusikan. Volume darah transfusi berkisar antara 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam apabila kadar hemoglobin sebelum transfusi melebihi 6 gr/dL. Sebaliknya, jika kadar hemoglobin di atas 10 mg/dL tidak melebihi 14 mg/dL, volume darah transfusi diturunkan menjadi 2-5 mL/kg/jam dan transfusi dilakukan lagi sebelum nilai hemoglobin penderita kurang dari 8 mg/dl (Rujito, 2019).

2) Tahapan Pra Transfusi Darah

Uji pra transfusi mencakup banyak hal, termasuk pemeriksaan laboratorium dan permintaan darah hingga pelabelan produk darah sebelum diberikan kepada pasien. Pra-transfusi terdiri dari langkah-langkah berikut:

- a) Pemeriksaan pada sampel pasien (kelayakan sampel untuk diperiksa, pemeriksaan golongan darah ABO dan Rhesus, pemeriksaan skrining dan identifikasi antibody, membandingkan hasil pemeriksaan saat ini dengan hasil pemeriksaan sebelumnya)
- b) Dilakukan pelabelan komponen darah yang sama dengan identitas pasien
- c) Identifikasi pasien dan ambil sampel darah pasien.
- d) Dilakukan Pemeriksaan sel darah merah donor (konfirmasi pemeriksaan golongan darah ABO dan Rhesus).
- e) Pengisian formulir permintaan darah (Andriyani, 2022).

3) Cara pemberian Transfusi Darah

Jika nilai Hb dibawah 6 gr/dl tetapi di jumpai klinis gagal jantung maka volume darah yang di transfusikan dikurangi menjadi 2-5

ml/kg/kali dan kecepatan transfuse dikurangi hingga 2ml/kg per jam untuk menghindari kelebihan cairan (overload)

- a) Target pra kadar Hb post-transfusi tidak melebihi dari 14-15 g/dL²², sedangkan kadar Hb pratransfusi berikutnya diharapkan tidak kurang dari 9,5 mg/dL. Nilai Hb pretransfusi antara 9-10 g/dL dapat mencegah terjadinya hemopoiesis ekstramedular, menekan konsumsi darah berlebih, dan mengurangi absorpsi besi dari saluran cerna.
- b) Menggunakan golongan darah donor yang sama (ABO, Rh) agar meminimalkan alloimunisasi dan jika memungkinkan menggunakan darah leucodepleted yang telah menjalani uji skrining nucleic acid testing (NAT) untuk menghindari/meminimalkan tertularnya penyakit infeksi lewat transfusi.
- c) Langsung Ditransfusikan darah yang sudah keluar dari bank darah dalam waktu 30 menit sejak keluar dari bank darah. Lama waktu sejak darah dikeluarkan dari bank darah hingga selesai ditransfusikan ke tubuh pasien maksimal dalam 4 jam. Transfusi darah dapat dilakukan lebih cepat (durasi 2-3 jam) pada pasien dengan kadar Hb > 6 gr/dL.
- d) Nilai Hb dinaikkan secara perlahan sampai Hb 9 gr/dL. Diuretik furosemid dipertimbangkan dengan dosis 1 hingga 2 mg/kg pada pasien dengan masalah gangguan fungsi jantung atau bila terdapat klinis gagal jantung. Pasien dengan masalah jantung, kadar Hb pratransfusi dipertahankan 10-12 g/dL. Pemberian transfusi diberikan dalam jumlah kecil tiap satu hingga dua minggu.
- e) Dicatat setiap kunjungan berat badan pasien dan kadar Hemoglobin, begitu pula dengan volume darah yang sudah ditransfusikan. Data ini dievaluasi berkala untuk menentukan kebutuhan transfusi pasien. Pasien tanpa hipersplenisme kebutuhan transfusi berada di bawah 200 mL PRC/kg per tahun. Prosedur transfusi mengikuti/sesuai dengan panduan klinis dan laboratoris masing-masing senter. Pada saat transfusi diperhatikan reaksi transfusi yang

timbul dan kemungkinan terjadi reaksi hemolitik. Pemberian asetaminofen.

- f) Difenhidramin tidak terbukti mengurangkan kemungkinan reaksi transfusi.
- g) Volume darah yang ditransfusikan bergantung dari nilai Hb. Bila kadar Hemoglobin sebelum transfusi lebih dari 6 gr/dl, volume darah yang ditransfusikan sejumlah 10-15 ml/kg/kali dengan kecepatan 5 ml/kg/jam
- h) Interval antar serial transfusi adalah 12 jam, namun dengan kondisi anemia berat interval transfusi berikutnya akan dipercepat jadi 8-12 jam (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.01.07 Tahun 2018).

2. Transfusi Darah

Pelayanan darah dikenal sebagai jenis pelayanan kesehatan yang memerlukan darah manusia untuk sumber utama untuk tujuan kemanusiaan dan bukan untuk kepentingan pribadi atau bisnis. Kemampuan memenuhi kebutuhan darah dan produk darah dan menjamin keamanan produk darah adalah tujuan pelayanan kesehatan nasional yang penting. Standar pelayanan transfusi darah digunakan oleh nakes untuk memastikan bahwa darah diberikan dengan aman, berkualitas tinggi, dan dalam jumlah yang diinginkan (Aljannah, 2021).

Uji crossmatching (uji kecocokan langsung) dan uji pratransfusi sama, tetapi pada pemeriksaan pratransfusi ini ada pemeriksaan pembuka dan pemeriksaan tambahan yang diperlukan jika hasil crossmatch tidak sesuai. Pemeriksaan pra transfusi dilakukan dengan tujuan untuk memilih komponen darah yang tidak menimbulkan masalah atau reaksi bagi pasien yang menerima darah sehingga memiliki efek terapeutik saat ditransfusi. Pemeriksaan pratransfusi dimulai dari pasien dan berakhir pada pasien juga. Identifikasi pasien dengan akurat, memeriksa kondisi sampel, membandingkan dengan data pasien sebelumnya, memilih reagen, memantau kualitas reagen, dan mengawasi peralatan adalah langkah-langkah pada pemeriksaan pra-

transfusi (Ruwiyanti, 2020).

3. *Crossmatch*

Sebelum transfusi darah, uji silang serasi, juga dikenal sebagai uji crossmatch, dilakukan untuk memastikan bahwa darah donor dan darah resipien cocok satu sama lain. Menurut Eduardo dan Chizhevsky (2005), tujuan dari pemeriksaan ini adalah untuk menentukan apakah darah donor dapat diberikan atau apakah darah resipien sesuai dengannya. Dilakukan reaksi silang antara darah donor dan darah resipien yang sama dengan golongan darah ABO dan rhesus (D). Jika golongan darah ABO dan rhesus donor dan resipien sama, baik tes mayor maupun minor tidak bereaksi, kecuali jika ada kelainan. Jika hasil uji silang menunjukkan ketidakcocokan, bahkan jika resipien memiliki golongan darah dan rhesus yang sama, darah tersebut tidak dapat ditransfusikan karena dapat berakibat fatal (Lestari, 2024).

Sebelum transfusi darah, *Crossmatch* adalah pemeriksaan darah donor dan pasien untuk mengetahui apakah darah pasien dan darah donor cocok satu sama lain. Tujuan utama dari cross-match adalah untuk meyakinkan bahwa darah yang ingin ditranfusikan kepada pasien tidak mengalami reaksi (Naomi et al., 2021).

Uji *Crossmatching* juga dikenal sebagai uji silang serasi, adalah prosedur yang mencocokkan darah pasien dan darah donor sebelum darah diberikan kepada pasien. Pemeriksaan ini bertujuan untuk melihat bahwa tidak adanya aloantibodi dalam darah pasien dapat berinteraksi dengan darah donor saat dilakukan transfusi (Permenkes, 2015).

4. *Crossmatch incompatible*

Jika darah resipien tidak cocok dengan darah donor pada uji silang serasi, darah tersebut tidak bisa ditransfusikan. Akibatnya, diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui penyebab tidak cocok (Permenkes, 2015).

Pemberian darah tidak kompatibel dikarenakan dapat terjadi karena golongan darah tidak cocok saat transfuse dan menyebabkan reaksi hemolisis intravaskular akut, yang kedua bisa terjadi dikarenakan terdapat golongan

darah lain atau antibodi ireguler, yang dapat menyebabkan reaksi imunitas antara antigen dan antibodi. Akibatnya, bisa yang tidak diketahui dapat menyebabkan reaksi transfusi seperti demam, alergi, reaksi hemolitik, anafilaktik dan cidera paru-paru (Kartika et.al, 2020).

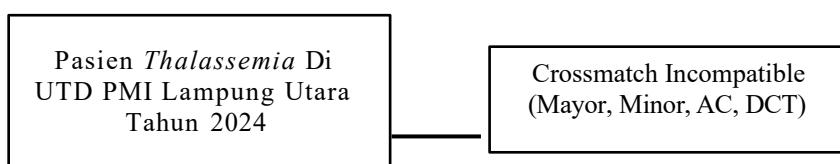
5. Faktor penyebab *Crossmatch Incompatible*

- 1) Ditemukan alloantibodi dalam serum pasien yang bereaksi pada antigen pada sel darah merah donor.
- 2) Eritrosit donor di selubungi anti bodi komplet (DCT donor positif).
- 3) Golongan darah ABO pasien atau donor tidak sesuai.
- 4) Antibodi spesifik pada plasma donor yang bereaksi dengan antigen sel darah merah pasien.
- 5) Eritrosit Pasien di selubungi antibody atau komplemen (DCT pasien positif).
- 6) Terkontaminasi.
- 7) Golongan darah ABO pasien atau donor tidak benar. (Syafitri, 2016).

6. Penyebab *Crossmatch Incompatible* pada penderita *Thalassemia*

Pasien *Thalassemia* membutuhkan transfusi darah sejak usia pertumbuhan pertama, pada usia 6 sampai 24 bulan, dan dilakukan semasa hidupnya. Pada pasien *Thalassemia Major*, frekuensi transfusi darah bervariasi dari setiap 2-4 minggu sekali. Frekuensi transfusi berulang dapat menyebabkan timbulnya allo antibody, allo antibody yang terbentuk dapat berikatan dengan antigen pada darah donor yang masuk pada proses transfuse. Ikatan antigen-antibodi tersebut dapat menimbulkan terjadinya hemolisis pada darah sehingga pada proses *Crossmatch* dapat menimbulkan hasil *Incompatible* (Rujito, 2019).

B. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Kerangka konsep