

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

1. Talasemia
  - a. Definisi dan Epidemiologi

Merujuk pada Lantjip Rujito (2019) dalam karyanya *Talasemia: Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini*, talasemia adalah kelainan hemolitik herediter yang disebabkan pada disfungsi mekanisme sintesis hemoglobin di dalam eritrosit. Kondisi ini ditandai oleh menurunnya atau tidak terbentuknya produksi salah satu rantai globin baik  $\alpha$ ,  $\beta$ , maupun jenis lainnya yang merupakan komponen kunci dalam pembentukan hemoglobin yang normal. Ketidakseimbangan ini berdampak pada keseimbangan produksi hemoglobin, yang berperan dalam pembentukan sel darah merah dalam menjalankan fungsinya secara optimal. Talasemia adalah penyakit yang mengenai sistem hematologi dan seringkali dibahas bersamaan dengan kelompok Hemoglobinopati. Hemoglobinopati merupakan kelainan struktur hemoglobin yang dapat mempengaruhi fungsi dan kelangsungan hidup sel darah merah. Sehingga dapat disampaikan bahwa Talasemia berhubungan dengan kelainan jumlah penyusun hemoglobin, sedangkan hemoglobinopati merupakan kondisi yang terkait dengan perubahan struktur hemoglobin. Dua keadaan tidak normal ini menyebabkan keadaan klinis anemia kronis dengan semua gejala dan tanda klinis, serta komplikasi yang menyertainya.

Talasemia disebabkan oleh kerusakan hemoglobin (Hb) yang timbul sebagai akibat dari mutasi atau delesi pada gen pengatur biosintesis rantai globin alfa maupun beta, dan diwariskan melalui mekanisme pewarisan autosomal resesif (Angastiniotis & Lobitz, 2019; Nafisa et al., 2020). Di kawasan Asia Tenggara, prevalensi anemia yang bersifat simptomatis tercermin dalam angka 0,66 per 1.000 kelahiran hidup, dengan estimasi insiden tahunan mencapai 20.420 kasus, yang mayoritas penderitanya berada dalam ketergantungan kronis terhadap terapi transfusi darah sebagai intervensi suportif utama (Nafisa et al., 2020).

b. Etiologi dan Klasifikasi

Talasemia terjadi karena kelainan genetik akibat terjadinya gangguan pada sintesis rantai globin alfa atau beta dalam struktur hemoglobin. Gangguan tersebut menghambat produksi rantai globin secara optimal atau bahkan berkurangnya secara signifikan, sehingga proses eritropoiesis terganggu dan menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang sehat. Akibatnya, kondisi anemia muncul sejak masa kanak-kanak dan bertahan sepanjang hayat individu yang terpapar. Talasemia diturunkan melalui mekanisme pewarisan autosomal resesif, yang mengharuskan bahwa kedua orang tua, baik sebagai penderita ataupun karier untuk menurunkan kelainan ini (Angastiniotis & Lobitz, 2019; Bajwa & Basit, 2022). Secara taksonomis, talasemia terbagi dalam beberapa jenis berdasarkan rantai globin yang terlibat, mencakup alfa, beta, delta, gamma, delta-beta, serta gamma-delta-beta. Namun, secara umum diklasifikasikan ke dalam dua bentuk utama, yakni talasemia alfa dan beta (Ali et al., 2021). Jenis alfa timbul sebagai akibat mutasi atau delesi pada gen pengkode rantai globin alfa yang terletak pada kromosom 16, sehingga produksi rantai alfa menjadi berkurang hingga tidak terbentuk sama sekali. Sementara itu, bentuk beta muncul dari mutasi atau kehilangan gen pengkode rantai globin beta pada kromosom 11, yang selanjutnya mengganggu proses sintesis rantai globin beta dalam pembentukan hemoglobin (Nafisa et al., 2020).

Talasemia diklasifikasikan menjadi tiga tipe utama berdasarkan gejala klinis, tanda fisik, serta kebutuhan transfusi darah sebagai bagian dari terapi suportif. Klasifikasi tersebut mencakup :

1) Talasemia Mayor

Ini merupakan bentuk talasemia dengan manifestasi klinis yang paling parah. Kondisi ini terjadi akibat mutasi atau kelainan pada kedua alel gen penyandi hemoglobin yang terletak pada kromosom, menyebabkan gangguan produksi hemoglobin yang signifikan. Pasien harus melakukan transfusi darah sehingga dapat mempertahankan hemoglobin. Pasien dengan Talasemia mayor umumnya memerlukan transfusi darah dengan frekuensi antara dua hingga empat minggu sekali. Gejala awal dari penyakit ini ditandai dengan pucat pada kulit, yang terlihat jelas pada telapak tangan, bagian dalam

kelopak mata, daerah perut, dan seluruh permukaan tubuh. Seiring berjalannya waktu, bayi yang menderita talasemia mayor akan menunjukkan tanda-tanda kelelahan, kurangnya aktivitas, dan kehilangan nafsu menyusu. Perkembangan bayi juga akan terhambat, dan kondisi kulit yang semakin pucat menjadi semakin mencolok. Pasien biasanya mencari perawatan medis karena mengalami beberapa gejala, seperti diare, kelelahan, demam berulang, serta pembesaran abdomen yang progresif, yang disebabkan oleh pembesaran limpa dan hati (Rujito, 2019).

Gejala klinis Talasemia sering kali mencakup pertumbuhan yang lamban, pucat, ikterus, genu valgum, hipetrofi otot, hepatosplenomegali, ulkus kaki, serta struktur tulang yang berubah dikarenakan perluasan sumsum tulang terjadi kasus ini di negara berkembang. Perubahan pada tulang rangka umumnya terlihat pada tulang panjang, dengan kelainan khas pada wajah, seperti menonjolnya dahi, depresi pada jembatan hidung, dan ciri mata mongoloid. kemudian, terdapat hipertrofi pada maxilla yang menyebabkan gigi atas tampak menonjol atau tonggos. Pada pasien Talasemia mayor kebanyakan mengalami gangguan pertumbuhan dan malnutrisi. Umumnya, tinggi dan berat badan berdasarkan usia cenderung berada di bawah persentil ke-50. Kondisi ini berbanding lurus dengan tingginya prevalensi status gizi yang kurang dan buruk, yang masing-masing mencapai 64,1% dan 13,2% (Rujito, 2019).

Gangguan pertumbuhan pada pasien Talasemia masih belum sepenuhnya dipahami dan tetap menjadi topik perdebatan. Berdasarkan data terbaru, gangguan pada fungsi hipotalamus-pituitari-gonad diduga berperan dalam gangguan sintesis somatomedin. Selain itu, hipoksia jaringan akibat anemia dan efek samping dari pemberian deferoksamin juga berkontribusi terhadap masalah ini. Guna terhindarnya kondisi klinis yang lebih berat transfusi darah harus mulai masuk. Gambaran yang telah dijelaskan sebelumnya mencerminkan kondisi anak yang tidak menerima transfusi darah atau yang menjalani transfusi namun tidak secara teratur. Individu yang secara rutin menerima transfusi darah dan sejak dulu mengonsumsi obat kelasi besi secara teratur diharapkan dapat mengalami penurunan gejala serta

manifestasi klinis yang menyertai. Selain itu, kepatuhan terhadap terapi ini berperan dalam mendukung pertumbuhan serta perkembangan secara lebih optimal (Rujito, 2019).

Komplikasi yang muncul pada pasien Talasemia mayor sering menjadi penyebab utama kematian. Organ yang paling sering terpengaruh secara berturut-turut yaitu sistem endokrin, yang menyebabkan gangguan seperti keterlambatan pertumbuhan akibat penurunan produksi hormon pertumbuhan, pubertas yang terlambat, hipogonadisme, masalah kesuburan, Diabetes Melitus (DM), dan dislipidemia. Di antara berbagai komplikasi, gangguan pada jantung, termasuk kardiomiopati, sebagai sebab kematian yang seringkali terjadi pada pasien Talasemia. Sekitar 70% kematian pada pasien Talasemia diakibatkan gangguan pada otot dan irama jantung, termasuk disfungsi jantung, aritmia, atau kombinasi keduanya. Komplikasi pada organ lain, seperti gangguan pada sistem skeletal, sistem saraf, kulit, dan saluran pencernaan, sering kali dianggap kurang berbahaya. Namun, gangguan terkait Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu komplikasi Talasemia yang memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tertinggi. Kelainan diabetes mellitus (DM) pada pasien talasemia terutama disebabkan oleh dampak negatif dari prosedur transfusi darah yang dilakukan secara rutin. Akumulasi zat besi akibat transfusi berulang berkontribusi terhadap gangguan metabolisme glukosa, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya DM. Pada setiap periode transfusi darah terjadi penambahan komponen besi ke dalam tubuh sebanyak 250 ng. Akumulasi besi yang terjadi secara progresif akibat ketidakmampuan tubuh dalam mengeliminasi kelebihan zat besi merupakan faktor utama terjadinya iron overload pada pasien talasemia. Untuk mengatasi kondisi ini, terapi kelasi besi secara rutin menjadi langkah esensial dalam mendukung proses ekskresi zat besi dari tubuh. Pemberian agen kelator, seperti Deferoksamin, Deferipron, dan Deferasirox, merupakan bagian krusial dari manajemen medis yang harus dijalani oleh pasien talasemia guna mencegah komplikasi lebih lanjut. Apabila pasien tidak patuh mengkonsumsi obat ini maka pasien Talasemia akan mengalami iron overload yang berat. Zat besi yang berlebihan akan tersebar ke berbagai organ

tubuh, termasuk sistem endokrin. Pankreas, sebagai salah satu organ endokrin yang berperan penting dalam metabolisme, menjadi lokasi utama deposisi besi. Kondisi ini dapat mengganggu keseimbangan homeostasis serta menghambat proses biosintesis insulin pada sel-sel pulau Langerhans, yang berakibat pada disfungsi metabolismik yang serius (Rujito, 2019).

## 2) Talasemia Intermedia

Ini disebabkan oleh kelainan yang terjadi pada dua kromosom yang diwariskan dari kedua orang tua. Perbedaan utama terletak pada jenis gen mutan yang diturunkan. Pada Talasemia mayor, individu mewarisi dua gen mutan dengan tipe berat, sementara pada Talasemia intermedia, kombinasi yang terjadi bisa berupa mutan berat dan ringan, atau kedua gen yang diwariskan adalah mutan ringan. Gejalanya cenderung muncul lebih lambat dibanding Talasemia mayor, sering kali terlihat pada usia remaja atau bahkan dewasa. Meskipun secara klinis gejala dan tanda yang muncul mirip dengan Talasemia mayor, kondisi pada Talasemia intermedia lebih ringan. Pasien dengan Talasemia intermedia tidak memerlukan transfusi darah secara rutin; frekuensi transfusi darah bisa bervariasi, mulai dari setiap tiga bulan, enam bulan, atau bahkan setahun sekali. Dalam kondisi tertentu, Talasemia intermedia dapat berkembang menjadi bentuk mayor, terutama ketika tubuh kehilangan darah dalam jumlah yang signifikan atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan metabolismik, seperti pada infeksi kronis, kanker atau gangguan klinis lainnya dapat berdampak negatif pada delapan sistem fisiologis dalam hematologi atau sistem peredaran darah. Pada individu yang mengidap talasemia intermedia, jika anemia kronis tidak ditangani secara optimal maka keadaan ini berpotensi berkembang menjadi talasemia mayor. Akumulasi komplikasi akibat anemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan disfungsi organ vital, termasuk hati, ginjal, pankreas, dan limpa, yang berujung pada gangguan sistemik yang lebih kompleks (Rujito, 2019).

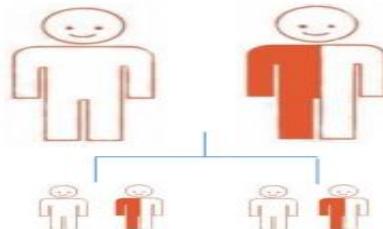
## 3) Talasemia Minor

Pembawa sifat, traits, pembawa mutan, atau karier Talasemia adalah Talasemia minor. Pembawa Talasemia pada umumnya tidak diketahui atau

tidak terlihat gejala klinisnya. Keadaan ini muncul akibat mutasi genetik pada salah satu alel dari dua kromosom yang diturunkan oleh salah satu orang tua. Selama salah satu gen tetap dalam kondisi normal, maka gen tersebut masih dapat berperan terhadap proses hematopoiesis yang optimal (Rujito, 2019).

Kemungkinan setiap perkawinan antara pria dan wanita dapat digambarkan sebagai berikut :

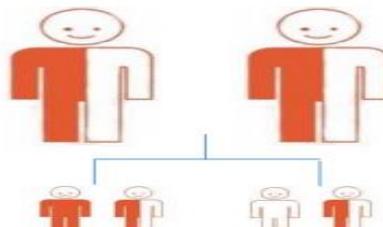
- 1) Perkawinan antara 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua sehat pembawa gen mutan atau karier Talasemia (Talasemia minor).



Gambar 2.1 Perkawinan Normal vs Minor (Rujito, 2019)

Perkawinan individu non-pembawa sifat talasemia dan individu dengan status karier talasemia, probabilitas genetik menunjukkan bahwa setiap keturunan memiliki peluang setara yakni 50% untuk mewarisi genotipe bebas mutasi (non-karier) dan 50% untuk menjadi pembawa sifat talasemia (karier asimptomatik), dengan tidak ada kemungkinan manifestasi klinis talasemia mayor dalam konfigurasi genetik tersebut.

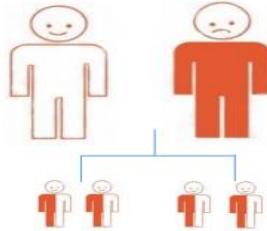
- 2) Perkawinan antara 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor) dan 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor).



Gambar 2.2 Perkawinan Minor vs Minor (Rujito, 2019)

Dalam perkawinan di mana kedua orang tua merupakan pembawa sifat talasemia (talasemia minor), kemungkinan genetik pada setiap kelahiran 25% anak berpotensi memiliki kondisi normal tanpa gen talasemia, 50% berisiko menjadi pembawa sifat tanpa manifestasi klinis, dan 25% kemungkinan mengalami talasemia dalam bentuk yang lebih berat.

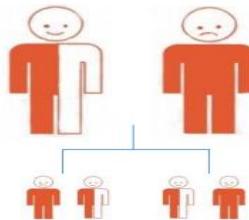
- 3) Perkawinan antara 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor).



Gambar 2.3 Perkawinan Normal vs Mayor (Rujito, 2019)

Perkawinan antara orang tua memiliki fenotipe normal tanpa kelainan genetik dan pasangan merupakan penyandang talasemia mayor, seluruh keturunan yang dihasilkan dari perkawinan tersebut secara genetik akan berstatus sebagai pembawa sifat talasemia (talasemia minor) sehat karier dengan probabilitas kelahiran anak mencapai 100%.

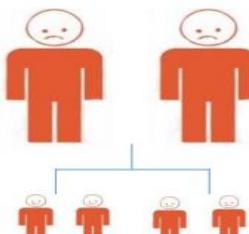
- 4) Perkawinan antara 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor) dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor).



Gambar 2.4 Perkawinan Minor vs Mayor (Rujito, 2019)

Perkawinan antara orang tua merupakan pembawa sifat resesif talasemia (talasemia minor) dan pasangannya adalah individu dengan talasemia (talasemia mayor), maka memiliki peluang setara, yakni 50% untuk menghasilkan keturunan dengan status karier tanpa gejala klinis, dan 50% lainnya berpotensi mewarisi kondisi talasemia mayor.

- 5) Perkawinan antara 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor) dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor).



Gambar 2.5 Perkawinan Mayor vs Mayor (Rujito, 2019)

Perkawinan di mana kedua individu tua masing-masing merupakan penyandang talasemia mayor, probabilitas genetik pada setiap kelahiran mencapai 100% untuk melahirkan anak dengan pengidap talasemia mayor, yang secara klinis menunjukkan gejala berat.

c. Patofisiologi

Ketidakseimbangan dalam sintesis rantai globin yang terjadi akibat mutasi atau delesi pada gen pengkode rantai globin alfa maupun beta menghasilkan manifestasi klinis talasemia. Dalam kondisi homeostasis fisiologis, produksi rantai globin alfa dan beta berjalan seimbang dengan komposisi dua rantai alfa berpasangan dengan dua rantai beta, membentuk struktur hemoglobin yang stabil. Namun, pada talasemia beta zero, sintesis rantai globin beta terhenti sepenuhnya, menyebabkan produksi berlebihan rantai alfa sebanyak empat unit. Sebaliknya, pada talasemia alfa zero, produksi rantai globin alfa sama sekali tidak terjadi, sehingga rantai beta menumpuk hingga empat unit (Suhendro et al., 2014). Ketidakseimbangan ini mengganggu proses eritropoiesis, yang memicu destruksi prematur eritrosit dan perkembangan anemia progresif. Anemia kronis yang parah pada talasemia menginduksi berbagai komplikasi, termasuk perluasan sumsum tulang secara kompensatif dan pembentukan hematopoiesis ekstrameduler sebagai respons adaptif terhadap defisiensi eritrosit (Baird et al., 2022).

Pada umumnya gejala talasemia mayor akan terlihat pada umur 7 bulan perkembangan bayi atau pada batita. Setelah di diagnosa talasemia mayor pasien membutuhkan transfusi darah sampai sepanjang hidupnya. Apabila sudah melakukan transfusi darah > 10 kali maka biasanya kadar besi sudah meningkat di atas nilai normal (Rujito, 2019).

2. Penatalaksanaan Talasemia

Penyakit katastropik yang membutuhkan pengelolaan sejak awal diketahui penyakit salah satunya adalah Talasemia. pengelolaan primer difokuskan pada kriteria mayor yang, secara klinis, memperlihatkan manifestasi anemia beserta seluruh gejala turunannya. Kondisi ini merupakan konsekuensi dari anemia itu sendiri serta kegagalan proses eritropoiesis yang tidak berjalan secara optimal (Rujito, 2019).

a. Terapi Suportif

Hingga kini tatalaksana pasien Talasemia yang diberikan dalam bentuk terapi suportif. Pemberian terapi ini guna mendukung pertumbuhan dan perkembangan pasien secara optimal. Tujuan utama terapi ini bukan untuk menyembuhkan penyakit secara keseluruhan, melainkan untuk memberikan bantuan yang diperlukan, mengingat bahwa penggantian atau koreksi genetik yang cacat dengan genetik yang normal masih belum dapat dilakukan hingga saat ini, diberikan sesuai dengan klinis utama yakni pengobatan pada anemia. Berikut terapi suportif yang dapat dilaksanakan untuk pasien Talasemia :

- 1) Pemberian transfusi darah untuk memenuhi kebutuhan hemoglobin;
- 2) Penerapan terapi kelasi besi guna menetralkan akumulasi besi toksik akibat transfusi kronis;
- 3) Pemberian suplementasi nutrisi yang kaya antioksidan untuk memperkuat pertahanan seluler terhadap kerusakan oksidatif;
- 4) Prosedur splenektomi sebagai upaya mengurangi aktivitas limpa yang berkontribusi pada destruksi eritrosit;
- 5) Pelaksanaan vaksinasi untuk mencegah infeksi oportunistik yang kerap menyertai kondisi imunokompetensi menurun; dan
- 6) Penyediaan dukungan psikososial yang integral guna memperkuat kesejahteraan mental dan adaptasi sosial pasien.

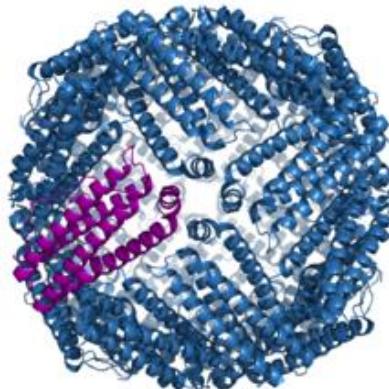
b. Terapi Definitif

Mutasi genetik yang terjadi pada setiap unit sel, termasuk dalam sel-sel eritropoiesis, yang menjadi penyebab utama terjadinya talasemia. Terapi suportif berupa transfusi darah berfungsi untuk menjaga kestabilan kadar hemoglobin dalam sirkulasi. Namun, solusi kuratif yang diharapkan adalah memperbaiki gen mutan pada sel eritrosit agar berfungsi normal. Terapi definitif yang tengah dieksplorasi dan diuji coba, seperti transplantasi sumsum tulang (Bone Marrow Transplantation - BMT) serta terapi genetik, menunjukkan potensi untuk memberikan solusi lebih lanjut (Rujito, 2019).

3. Feritin

Pemeriksaan feritin serum merupakan parameter yang dipergunakan untuk menilai simpanan zat besi dalam tubuh. Tingginya kadar ferritim dapat

mengindikasikan gangguan dalam penyimpanan zat besi, seperti yang terlihat pada hemokromatosis, yang merupakan kondisi zat besi yang berlebih dalam tubuh. Sebaliknya, kadar feritin yang rendah memperlihatkan kekurangan zat besi, yang berakibat pada anemia, yakni kondisi yang ditandai dengan rendahnya jumlah sel darah yang mengandung hemoglobin, yang tercermin dalam penurunan kadar Hb (Suryanto, 2023).



Gambar 2.6 Diagram Susunan Feritin (Ensiklopedia, 2023)

Feritin merupakan molekul protein uniseluler yang berperan sebagai mediator dinamis dalam pengikatan dan pelepasan zat besi (Fe) secara terkontrol, menyimpan mayoritas zat besi tubuh. Protein ini dominan ditemukan pada organ-organ seperti hati, limpa, sumsum tulang, dan otot rangka, dengan kehadiran yang lebih terbatas dalam sirkulasi darah. Feritin memiliki fungsi sentral dalam homeostasis besi, berperan sebagai reservoir yang dapat melepas besi sesuai kebutuhan fisiologis. Pada kondisi hiperferremia, cadangan besi tubuh mengalami akumulasi signifikan, tercermin pula oleh peningkatan kadar feritin di jaringan seperti hati dan limpa. Besi bebas dalam tubuh hadir dalam dua oksidasi utama, yaitu ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dan ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ), yang bersifat reversibel tergantung lingkungan oksigenasi. Dalam lingkungan kaya oksigen, besi dominan pada bentuk ferri yang terikat dalam hemoglobin, sedangkan selama proses transport membran, penyimpanan sebagai feritin, dan sintesis heme, bentuk ferro lebih prevalen. Besi berkontribusi esensial dalam pembentukan kompleks besi-sulfur dan heme; kompleks besi-sulfur merupakan kofaktor penting bagi enzim metabolisme energi, sementara heme struktur porfirin dengan inti besi menjadi elemen kunci dalam pengangkutan oksigen oleh hemoglobin di eritrosit serta mioglobin di jaringan otot. Kadar feritin dalam serum merupakan indikator yang paling efektif dan

mudah, serta dianggap sebagai penanda indirek yang paling baik untuk menilai defisiensi besi dalam tubuh (Suryanto, 2023).

Akibat dari transfusi yang berulang akan menyebabkan kadar feritin yang meningkat pada penderita Talasemia mayor. Kelebihan besi tersebut menyebabkan deposit besi di berbagai jaringan organ, selanjutnya akan terjadi kerusakan yang pada organ tubuh utamanya pada jantung, hati, dan organ endokrin. Deposit fe dapat diukur dengan pemeriksaan kadar feritin serum untuk mencerminkan status besi (Agustina, 2020).

Jika transfusi darah dilaksanakan lebih dari 10 kali, kadar besi dalam tubuh biasanya akan meningkat melebihi batas normal, parameter untuk pemeriksaan penumpukan zat besi adalah kadar feritin serum apabila didapatkan kadar feritin di atas 1000 ng/mL maka perlu dilakukan pemberian kelasi besi (Rujito, 2019).

#### 4. Hati

##### a. Definisi Hati

Hati atau disebut juga hepar adalah kelenjar pencernaan paling besar dalam tubuh. Hati terletak di sisi kanan rongga perut, tepat di bawah sekat yang memisahkan rongga dada. Organ ini memproduksi cairan empedu (bilus), yang disimpan dalam kantung empedu (vesica felea). Setiap harinya, sekitar 0,5 liter cairan empedu dihasilkan vesica felea (Devi, 2017).

Kandungan empedu :

##### 1) Garam kholat, berfungsi :

- Berfungsi menginisiasi aktivitas enzim lipase
- Menurunkan tekanan permukaan pada partikel lipid, sehingga memudahkan emulsifikasi selama proses pencernaan.
- Berikatan dengan asam lemak membentuk senyawa hidrofilik yang meningkatkan kelarutan air dan mempermudah penyerapan oleh tubuh.

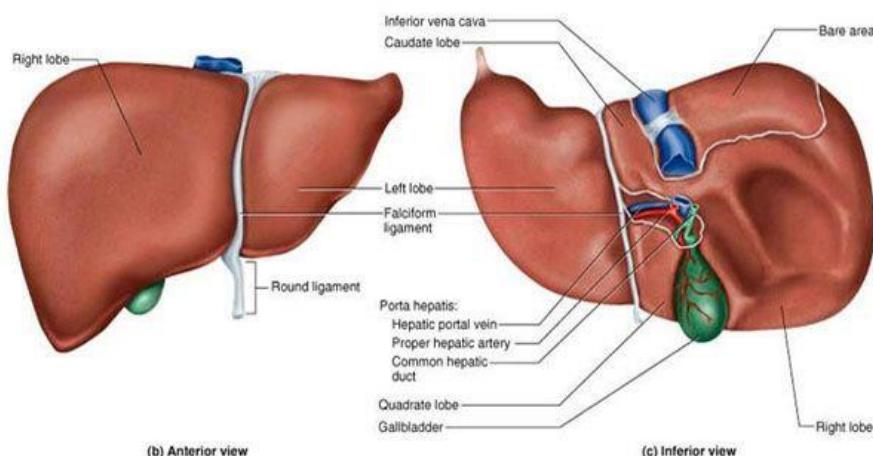
##### 2) Bertindak sebagai penyeimbang keasaman empedu dengan menjaga pH dalam kisaran 7,1 hingga 8,5, yang penting untuk optimalisasi fungsi enzim pencernaan dan stabilitas kimia empedu.

##### 3) Kolesterol adalah jenis lemak netral yang hampir tidak larut dalam air dan berperan sebagai bahan dasar untuk sintesis steroid, termasuk vitamin dan hormon.

Empedu memproduksi zat-zat pewarna empedu seperti bilirubin dan biliverdin, serta garam empedu. Peran empedu sebagai pemecah lemak melalui proses emulsifikasi dan membantu melawan bakteri yang ada di saluran pencernaan bagian atas (Devi, 2017).

#### b. Anatomi Fisiologi Hati

Hati, sebagai organ terbesar, terletak di bagian kanan atas rongga perut, tepat di bawah diafragma. Dengan berat sekitar 1.500 gram, hati menyumbang sekitar 2,5% dari total berat tubuh orang dewasa yang sehat. Organ ini berwarna merah tua pada kondisi normal, disebabkan oleh jumlah pembuluh darah yang melimpah di dalamnya (Safitri, dkk., 2023).



Gambar 2.7 Struktur hati (Sumber: ebiologi.net)

Hati tersusun atas dua lobus utama lobus kanan dan kiri yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme* sebagai batas anatomis. Pada bagian inferior terdapat celah disebut ligamentum teres, sementara pada permukaan posterior, terdapat fissura yang dikenal sebagai ligamentum venosum. Lobus kanan hati memiliki ukuran sekitar enam kali lipat dari lobus kiri dan secara struktural terbagi menjadi tiga segmen penting: lobus kanan superior, *lobus caudatus*, dan *lobus quadratus*. Seluruh organ dilapisi oleh kapsula fibrosa yang disebut kapsul Glisson, dengan sebagian besar permukaannya tertutup oleh peritoneum. Pasokan darah ke hati berasal dari dua sumber utama: *vena porta hepatica*, yang mengalirkan darah kaya nutrisi seperti asam amino, monosakarida, vitamin larut air, dan mineral dari saluran pencernaan, serta arteri hepatica, cabang dari arteri kuliaka, yang memasok hemoglobin guna mendukung metabolisme organ (Safitri, dkk., 2023).

Hati adalah satu dari beberapa organ terbesar dalam tubuh yang mempunyai fungsi terbanyak, antara lain :

- 1) Hati berperan dalam menjaga homeostasis cairan dan elektrolit tubuh, seluruh cairan dan ion garam melewati organ ini sebelum didistribusikan ke ruang ekstraseluler lainnya.
- 2) Dengan sifatnya yang menyerupai spons, hati mengatur volume darah, contohnya, pada kondisi dekompensasi jantung kanan, hati akan mengalami pembesaran.
- 3) Sebagai organ penyaring, hati menerima aliran darah yang mengandung nutrisi dan zat-zat yang diserap oleh usus melalui sistem portal.

Fungsi dari sel-sel hati terbagi jadi :

- 1) Fungsi sel epitel diantaranya adalah
  - a) Hati berfungsi sebagai pusat proses metabolisme, termasuk metabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan empedu, yang akan mengalami pemecahan otomatis selama proses tersebut.
  - b) Sebagai tempat penyimpanan berbagai vitamin dan hasil produk metabolisme yang dibutuhkan tubuh.
  - c) Hati berfungsi sebagai organ sekresi yang memproduksi zat penting seperti glukosa, protein faktor koagulasi, enzim, serta empedu untuk kebutuhan tubuh.
  - d) Hati menjalankan proses detoksifikasi dengan menguraikan berbagai zat beracun yang masuk ke dalam tubuh melalui mekanisme oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi.
- 2) Fungsi sel *kupfer* sebagai sel endotel bermanfaat sebagai sistem retikulo endothelial.
  - a) Memecah hemoglobin menjadi bilirubin.
  - b) Mensintesis α-globulin serta imun
  - c) Sebagai fagositosis terhadap partikel bakteri serta molekul-molekul makromolekuler.

3) Fungsi metabolismik hati

a) Metabolik glukosa

Setelah proses pencernaan makanan, glukosa yang ada dalam darah vena porta akan diserap oleh hati dan selanjutnya dikonversi menjadi glikogen yang disimpan dalam sel-sel hepatosit. Saat dibutuhkan cadangan glikogen hepatis diubah menjadi glukosa yang kemudian dialirkan ke dalam peredaran darah guna menjaga homeostasis glukosa tetap dalam batas normatif. Di samping itu, hati memiliki kapabilitas metabolismik untuk menghasilkan glukosa de novo melalui mekanisme glukoneogenesis sebagai respons adaptif terhadap kebutuhan glukosa yang meningkat.

b) Konversi amonia

Asam amino yang digunakan untuk glukoneogenesis sehingga menghasilkan amonia sebagai produk residu metabolismik dari proses tersebut. Pada proses metabolismik hati mengubah ammonia menjadi ureum. Ammonia yang diproduksi oleh bakteri dalam saluran pencernaan akan dibawa melalui vena porta ke hati, di mana proses konversi terjadi untuk mengubahnya menjadi ureum. Dalam hal ini, hati berperan penting dalam detoksifikasi dengan mengubah ammonia, yang bersifat toksik, menjadi bentuk yang lebih aman, yaitu ureum.

c) Metabolisme protein

Hati berfungsi dalam sintesis mayoritas protein sirkulasi, mencakup albumin, faktor-faktor koagulasi darah, protein transport spesifik, serta sebagian besar lipoprotein yang terdapat dalam plasma. Vitamin K memiliki peran krusial bagi hati dalam proses sintesis protrombin serta beberapa faktor pembekuan lainnya. Selain itu, asam amino juga berperan sebagai komponen utama dalam pembentukan protein yang diperlukan tubuh.

d) Metabolisme lemak

Metabolisme asam lemak berperan dalam produksi energi serta pembentukan badan keton, yaitu senyawa kecil yang mampu melintasi aliran darah dan berfungsi sebagai sumber energi alternatif bagi otot serta berbagai jaringan tubuh. Proses konversi asam lemak menjadi badan

keton terjadi ketika ketersediaan glukosa dalam metabolisme berada pada tingkat yang sangat rendah, sebagaimana yang umum terjadi dalam kondisi kelaparan berkepanjangan atau pada penderita diabetes yang tidak terkontrol.

- e) Penyimpanan vitamin dan zat besi.

(Safitri, dkk., 2023).

c. Fungsi Hati

Hepar/hati berfungsi :

- 1) Hati menghasilkan cairan empedu, zat ekskretori sekaligus emulsif yang krusial dalam pencernaan lipid.
- 2) Menawarkan/Detoksifikasi racun
- 3) Organ ini menjadi tempat penyimpanan gula dalam bentuk glikogen, yakni bentuk polimer glukosa yang dapat dengan cepat dimobilisasi ketika tubuh memerlukan energi.
- 4) Di dalamnya juga berlangsung konversi provitamin A (karotenoid) menjadi bentuk aktif vitamin A (retinol), yang esensial bagi penglihatan dan imunokompetensi.
- 5) Stabilitas zat makanan dalam darah
- 6) Merubah kelebihan asam amino menjadi urea agar dikeluarkan dari tubuh

(Devi, 2017)

d. Gangguan Fungsi Hati

Pemeriksaan hati dan saluran empedu adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai kesehatan dan fungsi hati dan saluran empedu. Hati dan empedu berfungsi untuk proses pencernaan, metabolisme, dan penghancuran racun dalam tubuh. Ada beberapa pemeriksaan yang dilakukan yaitu pemeriksaan fisik, tes darah, dan studi pencitraan (imaging studies) yang digunakan untuk mendeteksi kelainan/penyakit yang mempengaruhi organ tersebut (Hardianti dkk., 2024).

Tujuan dari pemeriksaan gangguan hati bersifat multidimensi, hal tersebut guna melihat secara akurat kondisi hati, mengevaluasi dampaknya, dan memberikan strategi pengobatan yang tepat (Hardianti dkk., 2024). Gangguan fungsi hati dapat dilihat dengan parameter pemeriksaan aktivitas SGOT dan aktivitas SGPT. Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) dan Serum

Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) merupakan biomarker enzimatik yang secara klinis dimanfaatkan sebagai indikator dalam mendeteksi dini disfungsi hepatoseluler. Dalam kondisi fisiologis, kedua enzim ini ada di dalam sitoplasma hepatosit. Namun, ketika membran sel hati terganggu, seperti inflamasi, nekrosis, atau toksisitas, terjadi pelepasan enzim tersebut ke dalam aliran darah. Akibatnya, konsentrasi enzim ini dalam plasma mengalami lonjakan, mencerminkan adanya cedera pada jaringan hepatis. Kondisi ini berfungsi sebagai penanda biokimia adanya disfungsi hepatis atau gangguan pada fungsi hati (Tsani RA dkk, 2017).

Menurut Fahmi, Aliyah dalam buku kimia klinik dasar media sains Indonesia

- 1) Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) adalah enzim spesifik yang penemuannya banyak pada sitoplasma sel hepatosit dalam enzim yang tinggi. Enzim dengan kadar rendah dapat ditemukan dalam sitoplasma berbagai organ, seperti ginjal, otot, dan jantung (Atmaja RFD dkk., 2022). Peningkatan kadar enzim SGPT sering dikaitkan dengan disfungsi hati, di mana lonjakan hingga lima kali lipat dari batas normal dapat menjadi indikator serius adanya gangguan hepatis. Rentang normal SGPT berkisar antara 0,6 hingga 45 U/L. Enzim ALT berperan dalam mengkatalisis transfer gugus amino dari L-alanin ke ketoglutarat, menghasilkan piruvat dan L-glutamat sebagai produk dari reaksi transaminasi yang bersifat reversibel.

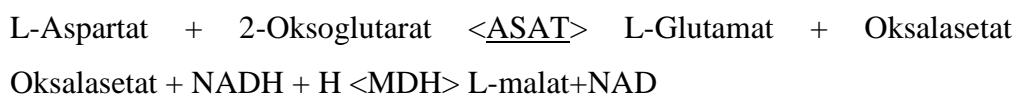
Reaksi :



- 2) Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) adalah enzim yang bertempat di sitoplasma serta mitokondria sel dan dapat ditemukan di hampir seluruh jaringan tubuh, terkecuali pada tulang. Konsentrasi enzim ini cenderung lebih tinggi dalam sel hati dan otot. Peningkatan kadar SGOT dalam sirkulasi darah sering dipergunakan sebagai indikator adanya kerusakan jaringan, khususnya pada otot, hati, jantung, otak, mukosa lambung, serta ginjal (Atmaja R.F.D. dkk., 2022). Kadar enzim SGOT dalam darah dapat meningkat secara signifikan pada berbagai kondisi hati, termasuk nekrosis hepatosit dan hepatitis. Peningkatan ini terjadi akibat pelepasan

enzim AST dari mitokondria sel yang mengalami kematian ke dalam sirkulasi darah. Lonjakan kadar SGOT hingga lima kali lipat dari batas normal menandakan adanya disfungsi hati yang serius. Rentang normal SGOT berada dalam kisaran 0,6–37 U/L. Enzim AST berperan dalam proses transaminasi, di mana ia mengkatalisis konversi asam amino L-aspartat dan molekul 2-oksoglutarat menjadi oksaloasetat dan L-glutamat melalui mekanisme perpindahan gugus amino. Peningkatan aktivitas enzim hati umumnya terjadi pada penyakit hati yang disertai nekrosis hepatoseluler luas, seperti hepatitis berat atau kolaps sirkulasi yang berlangsung lama. Selain itu, kadar SGOT dan SGPT dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Misalnya, enzim ini mengalami peningkatan pada individu dengan nekrosis otot rangka, infark miokard, serta kerusakan ginjal dan pankreas. Faktor eksternal seperti suhu, pH, konsentrasi substrat, dan keberadaan inhibitor juga turut berkontribusi terhadap hasil pemeriksaan aktivitas enzim tersebut. Selain itu, konsumsi obat-obatan, asupan alkohol, serta aktivitas fisik yang berlebihan dapat menjadi faktor tambahan yang memengaruhi kadar SGOT dan SGPT dalam tubuh (Arlinda, 2020).

Reaksi :



Manifestasi hepatopatologis yang ditandai oleh nekrosis hepatoseluler, hepatitis fulminan, maupun kolaps sirkulasi sistemik yang berlangsung lama, secara fisiologis memicu lonjakan aktivitas enzimatik khususnya SGOT dan SGPT akibat pelepasan intraseluler enzim ke dalam sirkulasi. Meski demikian, peningkatan kadar enzim ini tidak bersifat spesifik hepatik, karena juga dapat dijumpai pada kondisi patologis lain seperti pada nekrosis otot, infark miokard, nekrosis pada ginjal dan pankreas. Akurasi pengukuran aktivitas SGOT dan SGPT dipengaruhi oleh sejumlah parameter biokimiawi, seperti suhu reaksi, pH medium, konsentrasi substrat, serta keberadaan inhibitor. Selain itu, faktor eksogen seperti konsumsi alkohol, pengaruh farmakologis dari obat-obatan, maupun aktivitas fisik berat, dapat berperan sebagai variabel interferen yang memodifikasi interpretasi klinis hasil pemeriksaan (Arlinda, 2020).

Analisis kuantitatif aktivitas enzimatik SGOT dan SGPT dapat dilakukan melalui instrumen spektrofotometrik, fotometrik, atau sistem otomasi berbasis *clinical chemistry analyzer*. Prosedur yang umum diadopsi dalam pengujian ini adalah metode fotometri kinetik IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), yang memberikan tingkat presisi tinggi terhadap dinamika reaksi enzimatik. Medium biologis yang digunakan sebagai sampel adalah serum, sejalan dengan fungsi katalitik SGOT yang memfasilitasi alih gugus amino dari L-aspartat menuju  $\alpha$ -ketoglutarat, dengan menghasilkan oksaloasetat dan L-glutamat sebagai produk reaksi, yang selanjutnya dianalisis berdasarkan perubahan absorbansi optikal sebagai indikator aktivitas enzim. Oksaloasetat kemudian direduksi menjadi L-malat melalui aksi Malat Dehidrogenase (MDH) dengan kehadiran Nikotinamida Adenine Dinukleotida (NADH). Dalam proses ini, NADH mengalami oksidasi menjadi NAD<sup>+</sup>. Pengukuran dilakukan dengan menganalisis laju penurunan absorbansi pada panjang gelombang 340 nm akibat proses oksidasi NADH menjadi NAD<sup>+</sup>. Metode ini diterapkan dalam pengujian *in vitro* untuk penentuan kadar SGOT secara kuantitatif dalam serum dan plasma manusia menggunakan alat Architect Ci 4100 (Abbot, 2021).

e. Perlemakan Hati

Perlemakan hati yang dalam literatur medis dikenal sebagai *steatosis hepatis* atau *fatty liver disease* merujuk pada abnormal lipid, khususnya trigliserida, di dalam parenkim hepatis hingga melebihi ambang 5% dari total massa organ tersebut. Kondisi ini sering kali disertai dengan peningkatan kadar enzim hepatoseluler seperti alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) dalam sirkulasi sistemik, yang berperan sebagai indikator biokimiawi awal dari distres atau kerusakan jaringan hepatis yang sedang berlangsung secara subklini (Kemenkes, 2022).

Perlemakan hati dapat terbagi jadi dua kelompok besar, yakni :

- 1) Perlemakan hati alkoholik Alcoholic Fatty Liver Disease/AFLD adalah seseorang yang mengkonsumsi banyak alkohol seringkali ditemukan di negara-negara barat. Batas pernyataan individu menderita perlemakan hati alkoholik yaitu mengonsumsi alkohol melampaui 20 gram/hari (Kemenkes, 2022).

- 2) Perlemakan hati non-alkoholik Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD terjadi di daerah dengan rendahnya konsumsi alkohol, termasuk di Indonesia (Kemenkes, 2022).

Perlemakan hati bukan menjadi masalah yang serius pada kebanyakan kasus. Sekitar 7-30% orang yang terkena perlemakan hati kondisinya akan memburuk pada tahun-tahun berikutnya. Perlemakan hati dibagi menjadi 3 stadium/fase perjalanan penyakit yaitu :

- 1) Terjadinya hati yang membengkak hal tersebut bisa merusak jaringan di hati. Pada fase ini dikatakan steatohepatitis.
- 2) Terbentuknya jaringan parut pada hati dapat dikatakan fibrosis hati.
- 3) Jaringan parut yang terbentuk semakin banyak yang mana jaringan hati yang sehat terganti. Pada fase ini dapat dikatakan terjadi pengerasan hati atau sirosis hati

Sirosis hati menyebabkan kerusakan hati, lambat laun hati akan mengalami penurunan fungsi. Sirosis hati akan mengakibatkan tidak berfungsinya hati dan meningkatkan resiko terkena kanker hati. Sejumlah faktor yang dapat menambah risiko individu terkena penyakit perlemakan hati, antara lain:

- 1) Mengonsumi alkohol dalam jumlah yang banyak.
- 2) Sindrom metabolik merupakan suatu kondisi kompleks yang mencakup berbagai gangguan metabolisme, seperti obesitas sentral yang ditandai dengan peningkatan lingkar pinggang, dislipidemia yang melibatkan kadar trigliserida tinggi serta penurunan High-Density Lipoprotein (HDL), resistensi insulin yang berujung pada diabetes mellitus, serta hipertensi atau peningkatan tekanan darah. Kombinasi faktor-faktor ini berkontribusi terhadap peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan komplikasi metabolik lainnya).
- 3) Faktor keturunan, ada keluarga yang diindikasikan penyakit perlemakan hati.
- 4) Tidak optimalnya tubuh dalam melakukan penyerapan makanan sehingga terjadi malnutrisi (konsumsi diet yang tidak sehat).
- 5) Aktivitas fisik yang terlalu sedikit.
- 6) Konsumsi obat-obatan tidak dengan resep dokter yaitu amiodaron, diltiazem, tamoxifen atau steroid.

## 5. Hubungan Kadar Feritin dengan Aktivitas SGOT dan SGPT

Kejadian Talasemia di Indonesia adalah penyakit kelainan genetik yang terbanyak menyumbang 31% penyebab anemia (Mandala, Lady & Ramadhan, 2021). Hingga sekarang belum ditemukan pengobatan definitif yang bisa digunakan guna penyembuhan total terhadap penyakit tersebut. Penderita talasemia harus secara rutin melakukan transfusi darah agar tidak mengalami anemia yang berat sehingga dapat mempertahankan kadar hemoglobin (Febrianis, 2009). Akibat transfusi darah, kelebihan zat besi dalam tubuh akan disimpan dalam bentuk feritin, yang berfungsi sebagai protein penyimpanan utama bagi besi dalam tubuh. Feritin adalah salah satu indikator yang dipergunakan dalam pemeriksaan pasien talasemia untuk mengevaluasi kadar besi yang ada dalam tubuh (Satria, Ridar, Tampubolon, 2016).

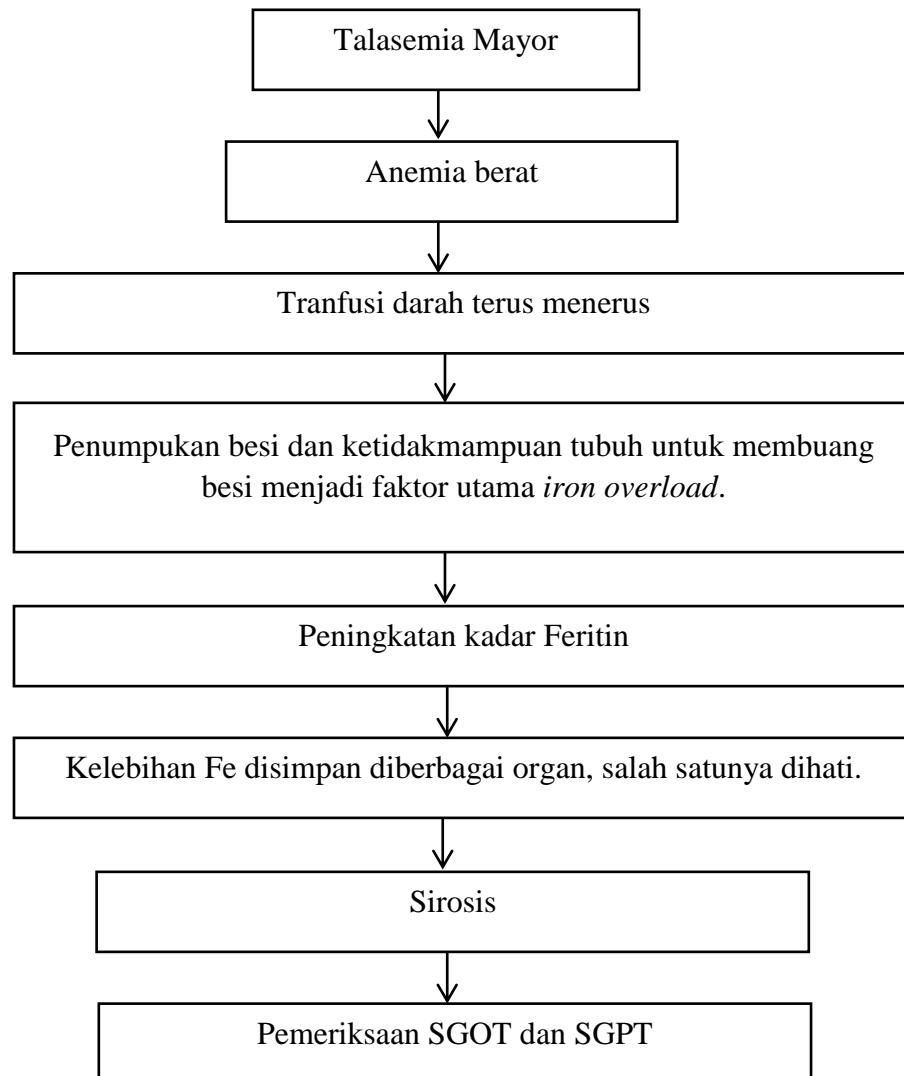
Penumpukan besi dalam tubuh dapat memicu terjadinya sirosis hati serta karsinoma hepatoseluler. Sirosis ini merupakan komplikasi yang sering timbul akibat akumulasi zat besi, dengan prevalensi kejadian sekitar 10-40%. Proses sirosis hati dimulai dari fibrosis hati yang terjadi pada sekitar 30-40% individu. Sekitar sepertiga dari total besi tubuh disimpan dalam hepatosit, yang memiliki hubungan erat dengan feritin. Kelebihan besi yang tidak terikat dengan feritin akan menyebabkan kerusakan pada sel hepatosit, yang akhirnya mengarah pada kematian sel (Akbar, 2020). Cedera hati sering kali merupakan tanda pertama sebelum terjadinya kerusakan hati yang lebih parah. Untuk mendeteksi cedera hati secara dini pada pasien dengan Talasemia Mayor, pemeriksaan tertentu dapat dilakukan guna melalui AST (Asparatase Transaminase) atau SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase) dan ALT (Alanin Transminase) atau SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transminase) yang merupakan tes biokimia hati yang spesifik (Akbar, 2020).

Enzim SGOT dan SGPT berhubungan dengan parenkim sel hati, perbedaannya SGPT ditemukan lebih banyak di hati (secara klinis jumlah konsentrasi rendah diabaikan dan ditemukan di ginjal, jantung, dan otot rangka), sedangkan SGOT ditemukan dalam hati, jantung (otot jantung), otot rangka, ginjal, otak, dan merah sel-sel darah. Oleh karena itu SGPT merupakan indikator yang lebih spesifik pada peradangan hati daripada SGOT. SGOT dapat meningkat

pada penyakit yang dapat mempengaruhi organ-organ lain, seperti infark miokard, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, luka bakar parah, penyakit ginjal akut, penyakit muskuloskeletal, dan trauma (Gaze, 2007). Enzim yang disebut SGPT atau ALT mengkatalisis gugus amino dalam siklus Krebs, yang memberikan energi pada jaringan. Kadar SGPT serum terbukti meningkat pada kasus cedera sel hati dan berfungsi sebagai penanda kerusakan (Mirdayanti et al., 2018).

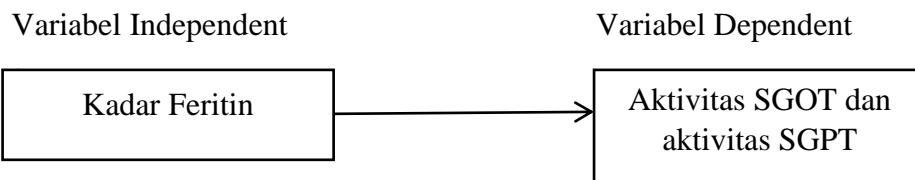
Namun, ada batasan kenaikan aktivitas SGOT dan SGPT yang masih dapat ditoleransi yaitu kurang dari lima kali lipat dari batas normal, kenaikan aktivitas SGOT dan SGPT hingga lima kali lipat dari batas normal menandakan adanya disfungsi hati yang serius. Rentang normal SGPT berkisar antara 0,6 hingga 45 U/L sedangkan rentang normal SGOT berada dalam kisaran 0,6–37 U/L.

## B. Kerangka Teori



Sumber: Agustina, at all; 2020

## C. Kerangka Konsep



## D. Hipotesis

H0 : Tidak ada hubungan kadar feritin dengan aktivitas SGOT dan aktivitas SGPT pada pasien Talasemia Major di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu.

Ha : Adanya hubungan kadar feritin dengan aktivitas SGOT dan aktivitas SGPT pada pasien Talasemia Major di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu.