

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

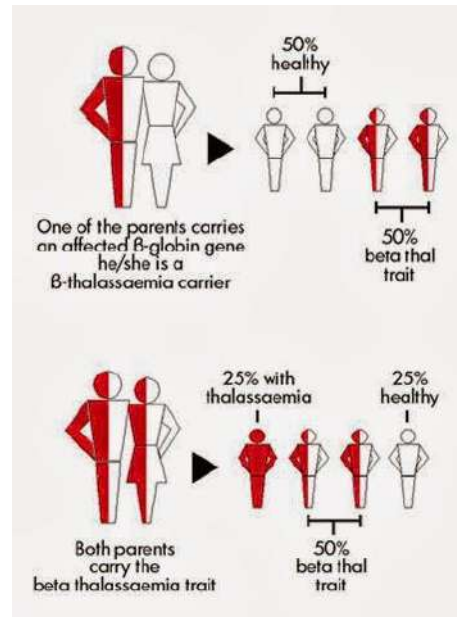
A. Tinjauan Teori

1. *Thalassemia*

Thalassemia adalah penyakit hemolitik kongenital yang disebabkan oleh sintesis globin yang tidak sempurna sehingga mengakibatkan berkurangnya jumlah rantai globin. Kerusakan ini menyebabkan sel darah merah yang biasanya berumur 120 hari menjadi lebih singkat. Tingkat keparahan membedakan penyakit ini menjadi dua sub tipe utama yaitu *thalassemia* mayor (TM) dan *thalassemia* intermedia (TI) (Taher *et al.*, 2008).

Thalassemia merupakan penyakit yang diturunkan, berarti bahwa paling tidak salah satu orang tua harus menjadi *carrier* penyakit ini. Penyakit ini diakibatkan oleh perubahan genetik atau hilangnya fragmen gen spesifik (Bajwa and Basit, 2023). *Thalassemia* memiliki gejala seperti kulit tampak pucat, lemah, lesu dan sering sakit disertai perut yang membuncit (Dinkes Jakarta, 2022).

Pada penderita *thalassemia* apabila kedua orang tua merupakan pembawa sifat (*carrier*), kemungkinan anak yang lahir dalam kondisi 25% normal, 50% *carrier*, dan 25% menderita *thalassemia* mayor. Sedangkan apabila salah satu dari kedua orang tua merupakan *carrier* dan yang lainnya normal, maka kemungkinan 50% anak sebagai *carrier* dan 50% normal (Regar, 2013)



Sumber : Laboratorium cito

Gambar 2. 1 Penurunan Genetik *Thalassemia*

a. Epidemiologi

Thalassemia adalah penyakit keturunan yang menjadi masalah serius karena menyebabkan ratusan ribu anak meninggal setiap tahunnya. *Thalassemia* pertama kali teridentifikasi di Amerika Serikat dan Italia pada tahun 1925 hingga 1927. Daerah yang menjadi lingkaran sabuk *thalassemia* adalah Asia Selatan, Asia Tenggara, Mediterania, dan Semenanjung Cina. Penyakit *thalassemia* juga menyebar dengan cepat ke daratan Australia, Eropa, dan Amerika karena banyaknya migrasi penduduk (Rujito, 2019).

World Health Organization (WHO) memperkirakan 80-90 juta orang atau sekitar 7% populasi di dunia merupakan pembawa *thalassemia* beta. Mutasi gen globin mempengaruhi lebih dari 330.000 bayi lahir, 17% atau sekitar 56.000 anak yang menderita *thalassemia*. Data dari Yayasan *Thalassemia* Indonesia menunjukkan bahwa kasus *thalassemia* meningkat dari tahun ke tahun yaitu 4.896 kasus pada tahun 2012 dan pada tahun 2022 menjadi 12.155 kasus (Kemenkes, 2022).

b. Klasifikasi

Thalassemia dapat dibedakan berdasarkan 2 aspek, yaitu secara klinis dan genetik. Dari aspek klinis dengan, pembagian ini didasarkan pada kriteria utama yang meliputi gejala, tanda-tanda klinis, faktor-faktor klinis, dan jumlah transfusi darah yang diperlukan. Berdasarkan kriteria tersebut *thalassemia* terbagi menjadi 3 yaitu:

1) *Thalassemia* Mayor

Thalassemia mayor adalah bentuk *thalassemia* dengan keparahan tertinggi. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi pada gen penyandi hemoglobin di kedua alel kromosom. Penderitanya membutuhkan transfusi darah sejak usia 6 hingga 24 bulan pada awal masa pertumbuhan, dan kebutuhan ini berlangsung sepanjang hidup. Transfusi darah biasanya dilakukan secara rutin setiap 2 hingga 4 minggu. (Rujito, 2019).

2) *Thalassemia* Intermedia

Perbedaan antara *thalassemia* intermedia dan *thalassemia* mayor terletak pada tipe gen yang bermutasi yang diturunkan. Pada *thalassemia* mayor, terdapat dua gen bermutasi yang merupakan tipe berat, sedangkan pada *thalassemia* intermedia, kedua gen tersebut adalah kombinasi antara gen berat dan gen ringan, atau dua gen ringan. Pasien dengan *thalassemia* intermedia tidak menjalani transfusi darah secara teratur, mereka kadang hanya melakukannya setiap tiga bulan, enam bulan, atau bahkan sekali dalam setahun. (Rujito, 2019).

3) *Thalassemia* Minor

Pada pasien *thalassemia* minor tidak terdapat gejala dan hanya sebagai pembawa sifat saja. Hal ini karena mutasi gen yang hanya terjadi pada salah satu kromosom yang dimilikinya (Rujito, 2019).

Berdasarkan sub unit rantai globin yang memiliki kelainan atau secara genetik, *thalassemia* dibagi menjadi 2 yaitu:

1) *Thalassemia α*

Thalassemia α terjadi ketika 1 atau lebih dari 4 gen yang membentuk bagian molekul hemoglobin rusak atau hilang. Terdapat 4 jenis *thalassemia α* yaitu: 1) *silent carrier* 2) *carrier thalassemia* 3) gangguan HbH 4) Sindrom Hb Bart. (Rujito, 2019)

2) *Thalassemia β*

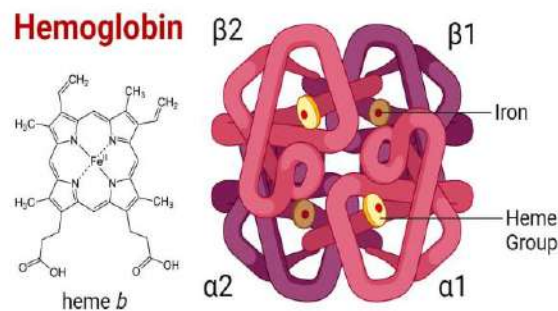
Thalassemia β disebabkan oleh hilangnya produksi rantai globin β (*Thalassemia β⁺*) dalam struktur globin darah. Kondisi ini mengakibatkan ketidakseimbangan produksi antara rantai globin α dan β yang berperan dalam pembentukan HbA (Adult). Gangguan sintesis globin β pada penderita *thalassemia β* mengakibatkan akumulasi rantai globin α secara berlebihan, yang kemudian membentuk presipitasi (gumpalan atau kristal kecil) di dalam sel prekursor eritrosit (sel darah merah yang belum matang) (Rujito, 2019).

Manifestasi klinis pada penderita *thalassemia β* berbeda-beda, dimulai dengan tidak memerlukan transfusi darah hingga sangat bergantung pada transfusi. Variasi fenotip ini dipengaruhi oleh tingkat ketidakseimbangan dan kelebihan antara rantai globin α dan β (Rujito, 2019).

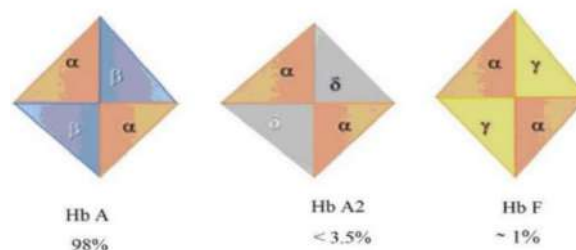
c. Patofisiologi

Hemoglobin adalah molekul yang berfungsi mengangkut dan mendistribusikan oksigen ke jaringan tubuh yang membutuhkan. Di dalam tubuh, hemoglobin terdiri dari kombinasi empat rantai globin, yaitu α , β , δ , dan γ . Pada orang dewasa, hemoglobin diekspresikan dalam bentuk HbA, HbA₂, dan HbF (Fetal). Sebagian besar hemoglobin pada orang dewasa adalah HbA, yang memiliki dua rantai α dan dua rantai β ($\alpha_2\beta_2$). Sedangkan HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) merupakan komponen minor, kurang dari

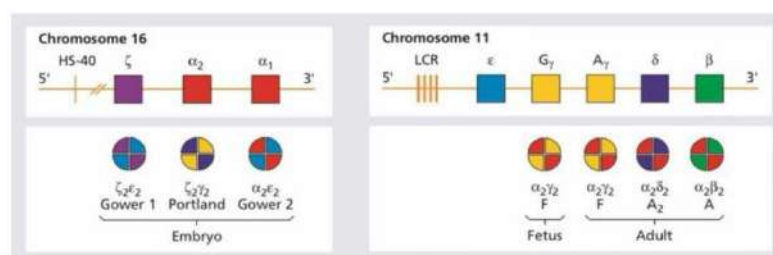
3,3% dalam tubuh, dan sisanya adalah HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Gen yang berperan dalam pembentukan rantai globin terdapat pada kromosom 16 dan kromosom 11. Gen pada kromosom 16 mengkode subunit hemoglobin α , sementara gen pada kromosom 11 mengkode subunit hemoglobin β , δ , dan γ . (Steinberg and Adams, 1983).



Sumber : Human Anatomy and Physiology
Gambar 2. 2 Struktur hemoglobin



Sumber : *thalassemia* (Paloma, 2023)
Gambar 2. 3 Jenis hemoglobin pada orang dewasa

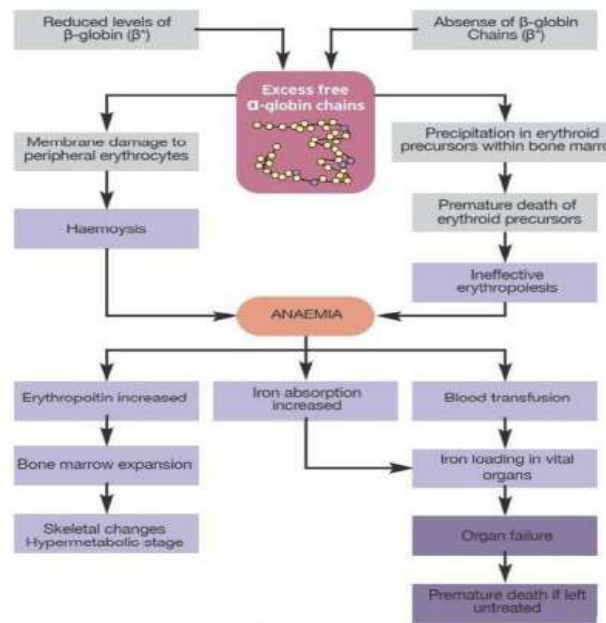


Sumber : Hoffbrand's Essential Haematology
Gambar 2. 4 Gen globin pada kromosom 16 dan kromosom 11

1) Patofisiologi *Thalassemia* β

Thalassemia β adalah kelainan resesif yang disebabkan oleh tidak adanya produksi rantai β -globin dan ketidakseimbangan subunit β dan α yang membentuk Hb. Produksi berlebihan rantai α -globin menyebabkan eritropoiesis

menjadi tidak efektif, memicu terjadinya anemia atau hemolisis kronis, serta penumpukan zat besi yang berlebihan (Sanchez-Villalobos *et al.*, 2022). Zat besi bebas memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), menciptakan lingkungan ROS yang dapat mengganggu diferensiasi dan menyebabkan apoptosis pada eritroblas (Nienhuis and Nathan, 2012). Keadaan ROS yang kronis secara terus-menerus akan menimbulkan eritropoiesis yang tidak dapat menghasilkan sel darah merah. Produksi hepsidin mengalami penurunan akibat sinyal biokimia yang dihasilkan oleh ekspansi sumsum tulang melalui jalur protein morfogenetik tulang. Hal ini menyebabkan meningkatnya penyerapan zat besi, yang pada akhirnya terjadi kelebihan zat besi dalam tubuh (Gupta *et al.*, 2018). Makrofag di sumsum tulang menjadi aktif akibat kelebihan zat besi dan secara spesifik menyerab eritroblas yang mengalami apoptosis, yang pada akhirnya turut berperan dalam terjadinya eritropoiesis yang tidak efektif. Selain itu, terdapat peningkatan kadar sejumlah sitokin inflamasi (Ribeil Jean Antoine *et al.*, 2013). Anemia kronis dan hipoksia memicu peningkatan eritropoiesis, yang menyebabkan proliferasi dan akumulasi eritropoiesis yang tidak normal (Rachmilewitz and Giardina, 2011). Selain itu, transfusi darah secara teratur akan menjadi sebab penimbunan zat besi di beberapa organ, yang bisa mengakibatkan kerusakan organ. Jika zat besi ini tidak dikeluarkan segera, maka hal itu bisa berujung pada kematian bagi pasien *thalassemia*.



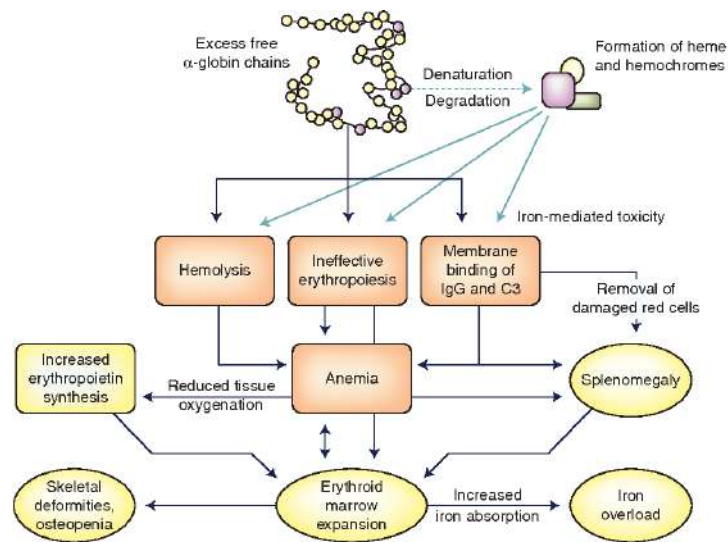
Sumber : *Thalassemia International Federation (Dimitriou et al., 2022)*

Gambar 2.5 Patofisiologi *thalassemia* beta

2) Patofisiologi *Thalassemia* α

Thalassemia α disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode rantai globin alfa, terutama HBA1 dan HBA2, yang terletak pada kromosom 16. Derajat keparahan kondisi ini tergantung pada jumlah gen globin alfa yang terpengaruh. Kehilangan satu atau dua gen globin alfa menyebabkan sifat *thalassemia* alfa atau talasemia alfa minor, sedangkan kehilangan tiga atau empat gen menyebabkan bentuk yang lebih parah, termasuk penyakit Hb H dan hidrops fetalis. *Thalassemia* alfa adalah kelainan darah bawaan yang disebabkan oleh mutasi genetik pada gen HBA1 atau HBA2 (Mettananda and Higgs, 2018). Pasien dengan *thalassemia* alfa menghasilkan hemoglobin lebih sedikit dari biasanya, yang menyebabkan anemia ringan hingga berat (Lal and Vichinsky, 2023). Ada empat jenis *thalassemia* alfa, mulai dari sifat (delesi satu hingga dua gen globin alfa) hingga *thalassemia* alfa mayor (keempat gen alfa dihapus), yang mengakibatkan

anemia berat yang bergantung pada transfusi (Lal and Vichinsky, 2023).



Sumber : *Thalassemia International Federation (Dimitriou et al., 2022)*

Gambar 2.6 Patofisiologi *thalassemia* alfa

d. Gejala

Gejala yang ditimbulkan pada pasien *thalassemia* bisa berbeda-beda, tergantung pada usia dan jenis *thalassemia* yang diderita. Gejala umum yang dialami pada pasien *thalassemia* adalah kulit berwarna pucat, nafsu makan berkurang, pertumbuhan melambat, perut yang membesar dan kulit kekuningan (penyakit kuning) (Bajwa and Basit, 2023).

e. Diagnosis

Diagnosis *thalassemia* terbagi menjadi tiga aspek yaitu, anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan medis difokuskan pada pasien *thalassemia* mayor yang menjalani transfusi darah secara berulang (Rujito, 2019).

1) Anamnesis

Kegiatan anamnesis dapat memperoleh data meliputi keberlangsungan lama menderita *thalassemia*, riwayat transfusi berulang, riwayat keluarga dengan *thalassemia* dan transfusi berulang, etnis dan suku tertentu, dan gen penyebab *thalassemia* (Rujito, 2019).

2) Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik pasien *thalassemia* meliputi pemeriksaan kulit, mata, dahi menonjol, hepatosplenomegali, gagal tumbuh, kurang gizi, pubertas terlambat, dan hiperpigmentasi kulit (Rujito, 2019).

3) Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dibutuhkan untuk mendiagnosis *thalassemia* yaitu:

1. Darah Lengkap (DL)

- a) Anemia dengan Hb rendah pada *thalassemia* mayor cukup berat. HbE *thalassemia* dapat mencapai 8 atau 9 g/dL.
- b) Indeks eritrosit yang terdiri dari MCV, MCH, MCHC, dan RDW merupakan langkah awal untuk *screening* pembawa sifat *thalassemia*.
- c) *Mean corpuscular volume (MCV)* berkisar antar 50-60 fL, sedangkan *mean corpuscular haemoglobin (MCH)* 12-18 pg.
- d) *Red cell distribution width (RDW)* terjadi peningkatan pada pasien *thalassemia* mayor dan intermedia, serta tidak adanya peningkatan pada pasien *thalassemia carrier* karena menunjukkan hasil eritrosit mikrositik yang *uniform* (Kemenkes, 2022).

2. Pemeriksaan darah tepi

Sebagian besar tipe kelainan eritrosit seperti poikilositosis dan anisositosis termasuk fragmentasi mikrositik hipokrom, *tear drop*, *pappenheimer body*, sel darah merah, *target cell* dan *basophilic stippling* dengan inti yang menunjukkan kelainan pada diseritropoiesis dan hemoglobinisasi yang ditemukan pada pemeriksaan darah tepi pada pasien *thalassemia* mayor (Rujito, 2019).

f. Tata laksana

1) Transfusi Darah

Transfusi darah bertujuan untuk mengurangi hematopoiesis ekstrasmeduler dan mendukung perkembangan anak dengan optimal pada penderita *thalassemia*. Transfusi darah dapat dilakukan jika hasil pemeriksaan laboratorium mengonfirmasi pasien mengalami *thalassemia* mayor atau ketika kadar Hb berada dibawah 7 g/dL setelah 2x uji dengan interval lebih dari dua minggu. Sebelum transfusi dilakukan, pasien harus menjalani serangkaian pemeriksaan laboratorium, termasuk profil besi, kimia darah, uji fungsi hati, golongan darah, dan pemeriksaan marker virus (Kemenkes, 2022).

2) Kelasi Besi

Pemberian terapi kelasi besi memiliki peran penting dalam mencegah komplikasi yang diakibat oleh kelebihan zat besi serta mengurangi rasio kematian pasien *thalassemia*. Tujuan terapi kelasi besi adalah untuk menghilangkan penimbunan zat besi dalam tubuh, yaitu dengan cara mengikat besi bebas yang tidak terikat pada transferin dalam plasma dan mengeluarkannya dari sistem tubuh. Tiga variasi kelasi besi yang sekarang ini sering dipakai adalah desferoksamin, deferasiroks dan deferipron (Kemenkes, 2022).

3) Suplementasi dan Nutrisi

Pasien *thalassemia* sering menghadapi masalah kekurangan nutrisi karena hemolisis, meningkatnya kebutuhan asupan nutrisi dan masalah seperti penumpukan zat besi, diabetes melitus, serta penggunaan obat kelasi besi. Suplemen vitamin D disarankan sebesar 50.000 IU seminggu sekali untuk pasien dengan kadar 25-hidroksi vitamin D di bawah 20 ng/dL, hingga kadar normal tercapai. Vitamin E berfungsi mengurangi aktivitas platelet dan menekan stres oksidatif, dengan dosis 10 mg/kg atau 2x200 IU/hari selama 1 bulan. Vitamin C berperan

memobilisasi besi dari penyimpanan intraseluler serta meningkatkan efektivitas desferoksamin (DFO), dengan dosis yang disarankan tidak melebihi 2-3 mg/kg per hari. Selain itu, asam folat diberikan dengan dosis 1-5 mg/kg per hari atau 2x1 mg per hari. (Kemenkes, 2022).

4) Splenektomi

Splenektomi adalah prosedur pembedahan untuk mengangkat limpa dari tubuh. Tindakan ini dapat direkomendasikan dalam kondisi tertentu, seperti peningkatan kebutuhan transfusi darah yang melebihi 200-250 mL PRC/kg per tahun atau 1,5 kali lebih tinggi dari kebutuhan normal (Rujito, 2019).

5) Vaksinasi

Vaksinasi pada pasien *thalassemia* dapat mencegah beberapa penyakit. Vaksin Pneumokokus dianjurkan mulai diberikan sejak usia 2 bulan dan diulang pada usia 24 bulan. Selanjutnya, pengulangan bisa dilakukan setiap 5 sampai 10 tahun. Sementara itu, transfusi darah teratur bisa meningkatkan risiko terkena hepatitis B, sehingga pemantauan terhadap hepatitis perlu dilakukan secara berkala (Rujito, 2019).

2. Pelaksanaan Transfusi Darah pada Pasien *Thalassemia*

Pada pasien *thalassemia*, transfusi darah bertujuan untuk mengurangi hematopoiesis ekstraseluler dan mendukung pertumbuhan serta perkembangan anak secara optimal. Sebelum menjalani transfusi, pasien perlu menjalani pemeriksaan meliputi profil besi, seperti serum iron (SI), kadar ferritin serum dan total iron binding capacity (TIBC), serta fungsi hati yang mencakup APTT, SGOT, PT, SGPT, bilirubin indirek, albumin, dan bilirubin direk (Maharani & Noviar, 2018).

a. Prosedur Pemberian Transfusi Darah

1) Volume darah yang di transfusikan bergantung pada tingkat Hb.

Jika tingkat Hb sebelum ditransfusi lebih dari 6 gr/dL, maka

volume darah yang akan ditransfusikan berkisar antara 10 hingga 15 mL/kg/kali transfusi dengan kecepatan 5 mL/kg/jam.

- 2) Target kadar Hb setelah transfusi tidak boleh melebihi 14-15 g/dL, sementara kadar Hb sebelum transfusi selanjutnya diharapkan minimal 9,5 g/dL. Kadar Hb antara 9-10 g/dL sebelum transfusi bisa menghindari hemopoiesis ekstramedular, mengurangi konsumsi darah berlebih, serta menekan penyerapan zat besi dari saluran pencernaan.
- 3) Jika kadar Hb < 6 g/dL, atau jika terdapat gagal jantung klinis meskipun kadar Hb berapapun, maka jumlah darah yang diberikan harus diperkecil menjadi 2-5 ml/kg per kali, dan kecepatan aliran transfusi harus diperkecil hingga 2 mL/kg per jam untuk mencegah overload.
- 4) Untuk meminimalkan risiko alloimunitisasi, sangat penting bahwa darah yang disalurkan ke pasien sesuai dengan golongan darah donor, baik dari segi sistem ABO maupun Rh. Jika memungkinkan, disarankan untuk menggunakan darah yang telah mengalami proses *leucodepleted* dan telah melalui skrining nucleic acid testing (NAT) guna mengurangi kemungkinan penularan penyakit akibat infeksi melalui transfusi.
- 5) Darah yang dikeluarkan dari bank darah harus segera diberikan dalam waktu 30 menit. Seluruh proses transfusi darah dari keluar bank darah hingga selesai harus dilakukan dalam waktu maksimal 4 jam. Untuk pasien dengan jumlah Hb > 6 g/dL, transfusi bisa dilaksanakan lebih cepat, dalam waktu 2 sampai 3 jam.
- 6) Kadar Hb perlu ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai target 9 g/dL. Untuk pasien dengan kelainan fungsi jantung, penggunaan diuretik furosemid dapat diperthitungkan dengan dosis 1-2 mg/kg. Pada pasien dengan gangguan jantung, kadar Hb sebelum transfusi sebaiknya dipertahankan antara 10-12 g/dL, dan transfusi dilakukan secara terbatas setiap 1-2 minggu.

- 7) Jarak antara transfusi berkala biasanya ditetapkan selama 12 jam. Namun, dalam kasus anemia berat, jarak antar transfusi selanjutnya bisa dipersingkat menjadi antara 8 hingga 12 jam.
- 8) Setiap kali berkunjung, massa tubuh pasien dan tingkat Hb akan dicatat, serta jumlah darah yang telah di transfusikan.

b. Jenis Produk Yang Digunakan

Pada pasien *thalassemia* mayor ketika hendak melakukan transfusi darah perlu diperhatikan hal-hal berikut:

- 1) Darah yang digunakan sebaiknya berupa PRC (Packed Red Cells) yang telah menjalani proses pengurangan leukosit (*leukodepleted*), serta yang telah melewati pemeriksaan awal NAT (*Nucleic Acid Testing*). Selain itu, penting untuk memastikan bahwa produk darah yang digunakan telah dicocokkan dengan darah pasien.
- 2) Penggunaan filter *pre-storage* terbukti lebih efektif daripada filter *bedside*. Pada proses filter *pre-storage*, leukosit akan disaring sebelum sempat melepaskan sitokin, sehingga mengurangi risiko terjadinya reaksi transfusi, seperti *febrile non hemolytic transfusion reaction* (FNHTR).
- 3) Jika darah leukodepleted yang telah melalui skrining NAT tidak tersedia, maka dapat menggunakan darah dari donor tetap guna mengurangi risiko penularan penyakit serta reaksi transfusi lainnya.
- 4) Apabila darah *leukodepleted* dengan skrining NAT tidak tersedia, darah dari donor tetap dapat dipertimbangkan sebagai alternatif untuk mengurangi risiko penularan penyakit, alloimunisasi, serta komplikasi transfusi lainnya.
- 5) Risiko komplikasi akibat transfusi dapat diminimalkan dengan pemilihan komponen darah spesifik, seperti sel darah merah beku (*cryopreserved red cells*), PRC yang dicuci dan darah dari donor tetap. Namun, pada pasien *thalassemia* yang memerlukan transfusi darah secara berkala, sebaiknya mereka tetap menerima

PRC yang telah dihilangkan leukositnya leukodepleted (Maharani & Noviar, 2018).

c. Reaksi Transfusi

Terdapat berbagai jenis reaksi transfusi yang dapat menyebabkan tidak cocoknya antara darah donor dan resipien, yang melibatkan interaksi antara antigen (Ag) dan antibodi (Ab). Interaksi ini dapat memicu reaksi imun terhadap transfusi. Reaksi imun terhadap transfusi akut meliputi beberapa jenis, seperti reaksi hemolitik, reaksi *febrile non-hemolytic transfusion reaction*, reaksi alergi, reaksi anafilaktik, reaksi *anaphylactoid*, dan *transfusion-related acute lung injury*. Sementara itu, reaksi imun terhadap transfusi yang terjadi secara tertunda meliputi reaksi hemolitik, aloimunisasi, *post-transfusion purpura*, serta *transfusion-associated graft versus host disease* (Maharani & Noviar, 2018).

a) Efek transfusi terhadap komponen darah yang disimpan

Komponen darah yang tidak digunakan secara langsung dapat disimpan dalam waktu dan prosedur tertentu, namun ketika periode penyimpanan komponen darah bertambah akan menimbulkan terjadinya reaksi oksidatif yang berpotensi menghancurkan eritrosit oleh sistem imun pasien (Maharani & Noviar, 2018).

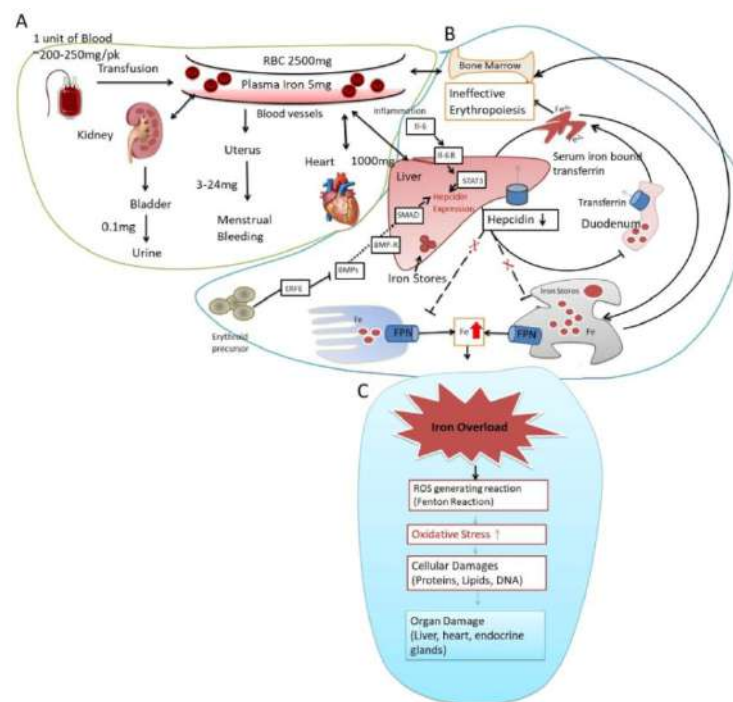
b) Efek transfusi dalam volume dan jumlah besar

Pada pasien dengan indikasi perdarahan parah dalam rentang waktu kurang sehari harus diberikan transfusi darah yang cukup (6 unit kantong darah dewasa). Jika darah yang dikeluarkan tidak seimbang dengan volume darah yang diterima, maka akan terjadi oversirkulasi (Maharani & Noviar, 2018).

c) Akumulasi penumpukan zat besi

Penumpukan zat besi dalam tubuh merupakan salah satu reaksi transfusi non imun. pada pasien yang mendapatkan transfusi secara teratur, seperti *thalassemia mayor*. Penumpukan zat besi berasal dari molekul Hb sel darah merah yang

dihancurkan. Satu unit komponen PRC mengandung 250 mg Fe. Tubuh manusia tidak dapat mengeluarkan Fe yang masuk dalam darah melalui transfusi darah dalam jumlah besar, sehingga Fe disimpan di dalam tubuh dalam bentuk *hemosiderin* atau *ferritin*. Penumpukan Fe pada organ hati, jantung, limpa, dan organ endokrin lainnya dapat menyebabkan terjadinya kerusakan organ (Maharani & Noviar, 2018).



Sumber : A Review of Iron Overload in Beta-Thalassemia Major

Gambar 2.7 Patofisiologi kelebihan zat besi pada *thalassemia*

2. *Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)*

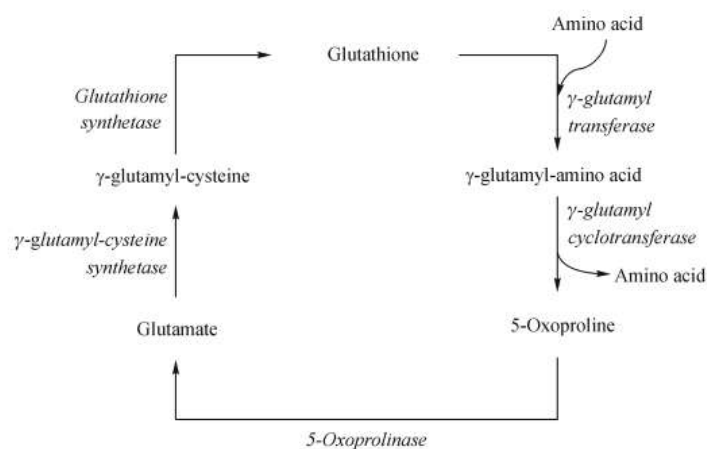
Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) adalah enzim yang mengikat membran plasma dan diekspresikan di ginjal, hati, limpa, pankreas, dan usus halus. Kadar enzim GGT paling tinggi berada di ginjal kemudian di hati. Peningkatan kadar GGT umumnya terjadi pada penyakit hati. Enzim GGT hati terletak pada sisi kapiler sel hati dan membran sel epitel saluran empedu. *Primary biliary cholangitis (PBC)*, cedera hati akibat obat (DILI), penyakit hati alkoholik (ALD), dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) adalah penyebab utama GGT abnormal (Xing *et al.*, 2022).

Enzim ini terdiri dari dua protein, yaitu satu protein dengan rantai panjang memiliki berat molekul 46.000 dalton dan satu protein lagi dengan rantai lebih pendek seberat 22.000 dalton. Enzim ini terletak pada kromosom 22 memainkan peran penting dalam proses transfer asam amino melintasi membran sel, metabolisme leukotrien serta resistensi terhadap obat-obatan (Gumay and Mustofa, 2020). Rentang nilai normal untuk perempuan adalah ≤ 38 U/l dan pria ≤ 55 (Schumann *et al.*, 2002)

Siklus γ -glutamil (γ -glutamyl cycle) merupakan jalur biokimia penting yang berperan dalam sintesis, degradasi, dan daur ulang glutathione (GSH), serta transport asam amino ke dalam sel. Glutathione adalah tripeptida yang terdiri dari glutamat, sistein, dan glisin, dan merupakan antioksidan utama dalam tubuh. Proses sintesis GSH diawali dari penggabungan glutamat dan sistein oleh enzim *γ -glutamyl-cysteine synthetase*, membentuk *γ -glutamyl-cysteine*. Senyawa ini kemudian berikatan dengan glisin melalui kerja enzim glutathione synthetase, menghasilkan glutathione. Di permukaan sel, glutathione dapat mengalami degradasi oleh enzim *gamma-glutamyl transferase* (GGT), yang mentransfer gugus *γ -glutamil* dari glutathione ke molekul asam amino, membentuk γ -glutamyl-amino acid. Senyawa ini kemudian dikatalisis oleh γ -glutamyl cyclotransferase menjadi 5-oksoprolin dan asam amino bebas. Selanjutnya, 5-oksoprolin dikonversi kembali menjadi glutamat oleh enzim *5-oxoprolinase*, yang memungkinkan daur ulang glutamat untuk sintesis ulang glutathione.

Siklus ini tidak hanya mempertahankan ketersediaan glutathione sebagai antioksidan, tetapi juga mendukung transport aktif asam amino ke dalam sel, terutama di jaringan hati, ginjal, dan usus. Aktivitas GGT menjadi sangat penting dalam kondisi stres oksidatif, karena memungkinkan pemecahan GSH ekstraseluler dan menyediakan komponen untuk sintesis ulang GSH intraseluler. Namun, dalam

kondisi patologis seperti overload zat besi pada pasien *thalassemia* mayor, aktivitas GGT yang meningkat dapat memicu reaksi redoks berbahaya. Produk pemecahan GSH seperti cysteinylglycine berperan dalam mereduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} , yang kemudian menghasilkan radikal bebas melalui reaksi Fenton, menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel, khususnya hepatosit. Oleh karena itu, aktivitas GGT tidak hanya mencerminkan metabolisme glutathione, tetapi juga dapat menjadi indikator dini gangguan fungsi hati dan akumulasi zat besi yang bersifat toksik (Whitfield, 2001).



Sumber : A Review of Iron Overload in Beta-*Thalassemia* Major
Gambar 2. 8 Mekanisme enzim GGT

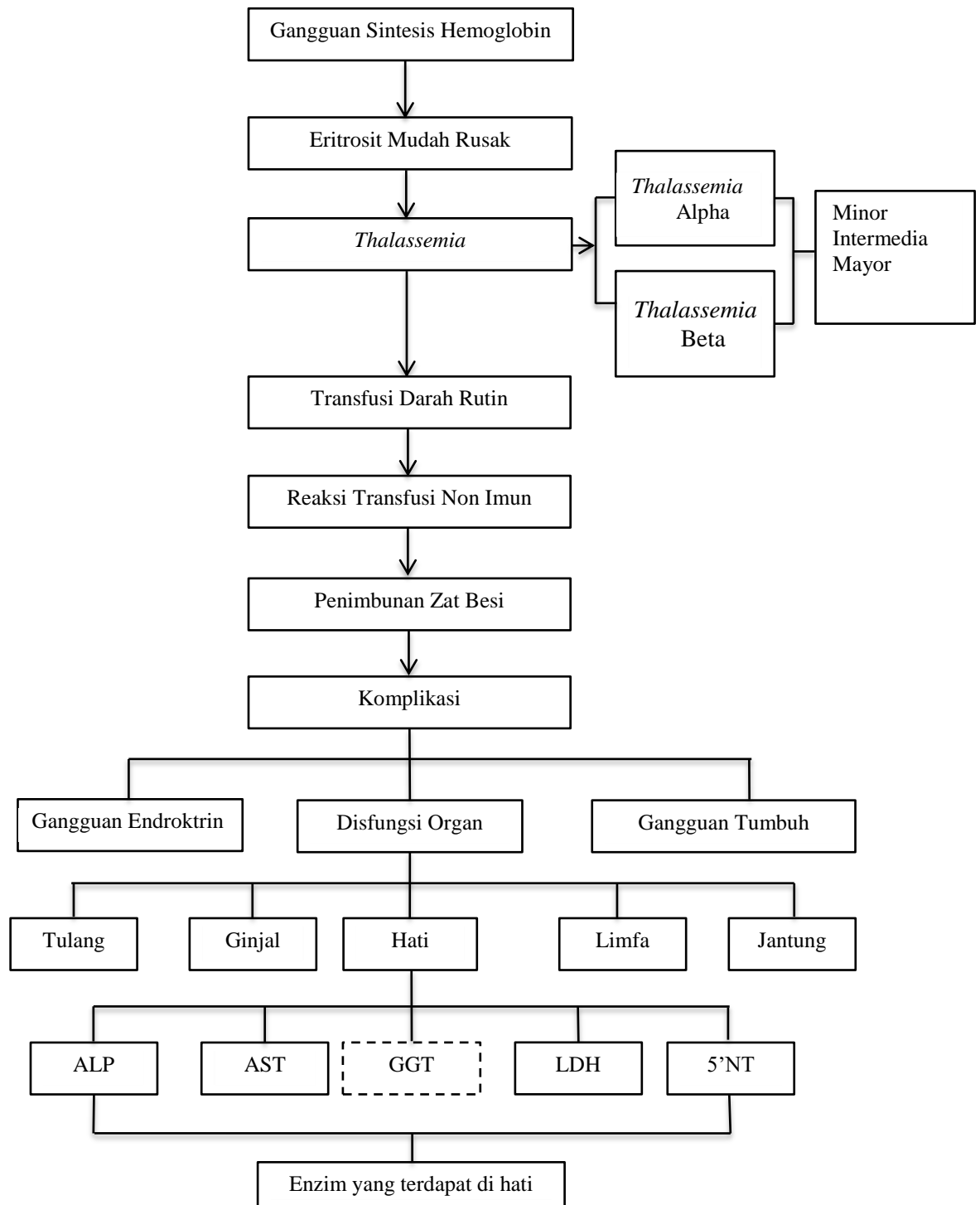
3. Hubungan Lama transfusi darah dan frekuensi transfusi darah terhadap kadar *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT)

Reaksi transfusi memiliki manfaat sekaligus resiko yang dapat ditimbulkan. Salah satu resiko resikonya adalah komplikasi atau tanda klinis pada pasien. Pada dasarnya, reaksi transfusi diakibatkan adanya ketidakcocokkan antara darah pendonor dengan pasien. Reaksi transfusi non imun merupakan reaksi yang tidak secara langsung melibatkan sistem imun (reaksi Ag dan Ab), melainkan disebabkan karena pengaruh penyimpanan komponen darah sebelum di transfusikan dan efek pemberian transfusi yang melibatkan metabolisme, seperti penumpukan zat besi (Fe) di dalam tubuh (Maharani & Noviar, 2018).

Kenaikan kadar zat besi di dalam tubuh pada reaksi transfusi non imun disebabkan oleh pemberian transfusi berulang pada pasien

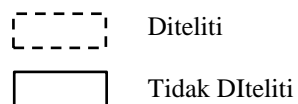
thalassemia mayor. Penderita *thalassemia* akan mengalami kelebihan zat besi akibat transfusi. Transfusi darah rutin yang mengakibatkan kelebihan zat besi menyebabkan penyimpanan zat besi habis, sehingga besi bebas akan mengkatalis pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menimbulkan kerusakan pada hati (Xing *et al.*, 2022). Pasien yang memiliki kadar GGT tinggi dapat memiliki resiko yang tinggi terkena kerusakan hati (Karimi *et al.*, 2016). Pada penilaian fungsi hati enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT) adalah tes fungsi hati enzimatis yang memiliki tingkat sensitivitas tinggi (Andreas, 2014).

B. Kerangka Teori

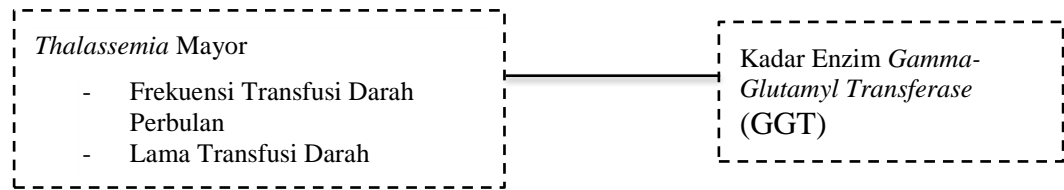


Sumber : (Thavorncharoensap *et al.*, 2010)

Gambar 2.9 Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



Gambar 2.10 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

- H0 : Tidak ada hubungan frekuensi transfusi darah dan lama transfusi darah dengan aktivitas enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT) pada pasien *thalassemia* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- H1 : Ada hubungan frekuensi transfusi darah dan lama transfusi darah dengan aktivitas enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT) pada pasien *thalassemia* di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung.