

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Landasan Teori

#### 2.1.1 Talasemia

##### a. Definisi

Talasemia berasal dari bahasa Yunani yaitu “*thalassa*” yang berarti laut mediteranian dan “*haima*” yang berarti darah. Hal ini pertama kali digunakan untuk penderita anemia pada masyarakat sekitar laut mediteranian.<sup>(2)</sup> Deskripsi formal mengenai talasemia dikemukakan oleh Thomas Cooley seorang dokter asal Amerika Serikat pada tahun 1925 yang melaporkan adanya serangkaian kasus splenomegali pada anak-anak dengan perubahan yang tidak biasa pada tulangnya.<sup>(13)</sup>

Talasemia merupakan kelainan genetik pada darah yang diturunkan secara *Autosomal recessive*, hal ini disebabkan oleh gangguan sintesis dari hemoglobin akibat adanya mutasi di dalam atau didekat gen globin. Mutasi ini dapat menimbulkan adanya perubahan rantai globin alfa atau beta, berupa perubahan kecepatan sintesis atau penurunan dari kemampuan rantai globin.<sup>(3)</sup>

##### b. Epidemiologi

Prevalensi Talasemia terbanyak dijumpai di daerah-daerah yang disebut sebagai sabuk Talasemia yaitu Mediterania, Timur Tengah, Asia Selatan, Semenanjung Cina, Asia Tenggara, serta Kepulauan Pasifik. Saat ini insidensi Talasemia menyebar secara cepat ke berbagai daratan termasuk Amerika, Eropa, dan Australia. Talasemia dengan frekuensi karier tertinggi adalah Siprus (14 %), Sardinia (10,3 %), dan Asia Tenggara.<sup>(1)</sup>

Perkiraan di seluruh dunia menunjukkan bahwa setiap tahun ada lebih dari 50.000 anak baru lahir dengan klinis yang parah dari talasemia (beta-talasemia mayor dan HbE beta-talasemia) dan hampir 80% dari kelahiran ini terjadi di negara berkembang.<sup>(16)</sup> Indonesia termasuk salah satu Negara dalam sabuk talasemia dunia, yaitu merupakan Negara dengan frekuensi gen *carrier* (pembawa sifat) talasemia yang tinggi. Hal ini terbukti

dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan bahwa frekuensi gen talasemia beta berkisar 3-10%.<sup>(17)</sup>

**Tabel 2. Peta Sebaran Populasi Thalassemia**

<b>Jenis thalassemia</b>	<b>Peta sebaran</b>
Thalassemia- $\beta$	Populasi Mediteranian, Timur Tengah, India, Pakistan, Asia Tenggara, Rusia Selatan, Cina Jarang di: Afrika, kecuali Liberia, dan di beberapa bagian Afrika Utara Sporadik: pada semua ras
Thalassemia- $\alpha$	Terentang dari Afrika ke Mediteranian, Timur Tengah, Asia Timur dan Tenggara Hb Bart's hydrops syndrome dan HbH disease sebagian besar terbatas di populasi Asia Tenggara dan Mediteranian

**Gambar 1.** Peta sebaran populasi talasemia.<sup>(9)</sup>

### c. Patogenesis dan klasifikasi

Talasemia merupakan kelainan genetik pada darah yang diturunkan hal ini diakibatkan oleh penurunan atau tidak adanya sintesis rantai globin alfa atau beta dari hemoglobin. Hemoglobin sendiri berfungsi sebagai pembawa oksigen dari sel darah merah. Jika terjadi mutasi genetik pada rantai globin tertentu menyebabkan ketidakstabilan pada rantai globin, hal ini dapat mengakibatkan pengendapan secara intraseluler dan terjadinya hemolisis yang merupakan penghancuran sel darah merah prematur pada sumsum tulang dan memendeknya masa hidup sel darah merah matur pada sirkulasi. Maka sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan tidak dapat membawa oksigen yang cukup, sehingga menyebabkan terjadinya anemia yang dimulai pada masa anak-anak dan berlangsung sepanjang hidup.<sup>(14,15)</sup>

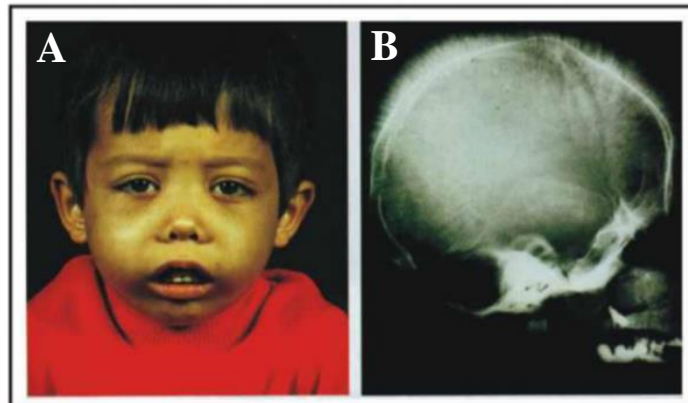
Talasemia beta merupakan akibat dari kekurangan atau tidak adanya sintesis rantai globin beta, sehingga hal ini menyebabkan terjadi kelebihan rantai alfa pada hemoglobin. Produksi dari rantai globin beta dikendalikan oleh satu gen pada setiap kromosom 11. Pada talasemia beta dapat terjadi lebih dari 200 poin mutasi dan jarang terjadi delesi dari dua gen. Rantai

globin beta bisa berkisar mendekati normal atau bahkan tidak ada sama sekali, hal ini mengarah untuk berbagai tingkat kelebihan globin alfa hingga globin beta pada produksi rantai. Jika terdapat defek pada satu gen, akan menyebabkan talasemia beta *trait* (minor). Jika sintesis rantai beta yang berkurang, maka orang tersebut menderita talasemia beta intermedia. Jika sintesis dari kedua gen tersebut berkurang atau bahkan tidak ada, seseorang tersebut dapat menderita talasemia beta yang mayor, atau nama lainnya adalah anemia *cooley*.<sup>(18)</sup>

Pada tahun 2012 terdapat terminologi baru terkait klasifikasi dari talasemia, talasemia intermedia menjadi NTDT (*non-transfusion-dependent thalassemia*) dan talasemia mayor menjadi TDT (*transfusion-dependent thalassemia*). Pasien talasemia NTDT merupakan kelompok yang tidak membutuhkan transfusi darah untuk bertahan hidup, tetapi terkadang kelompok ini membutuhkan transfusi darah pada saat tertentu seperti infeksi atau sedang hamil. Sedangkan pasien talasemia TDT merupakan kelompok pasien yang membutuhkan transfusi darah untuk kelangsungan hidupnya.<sup>(8)</sup>

#### **d. Manifestasi klinis**

Pada talasemia beta minor memiliki gambaran klinis yang normal dan dapat ditemukan hepatomegali dan splenomegali pada sedikit penderita. Untuk gambaran klinis dari talasemia beta intermedia sangat bervariasi dari bentuk anemia ringan sampai dengan sedang. Pada talasemia beta mayor didapatkan klinis anemia berat, bila tidak diobati dengan transfusi darah maka akan terjadi hepatosplenomegali, icterus, perubahan tulang yang nyata karena rongga sumsum tulang mengalami ekspansi akibat hiperplasia eritroid yang ekstrim, hal ini dapat menyebabkan desakan hingga terjadi deformitas tulang terutama tulang pipih yang memberikan gambaran sebagai *facies cooley*.<sup>(20)</sup>



**Gambar 2.** Gambaran anak dengan talasemia beta mayor.

(A) Menunjukkan adanya gambaran *facies cooley*. (B) Gambar X-Ray kepala menunjukkan “*hair-on-end*” appearance.<sup>(20)</sup>

#### e. Diagnosis

##### 1) Anamnesis

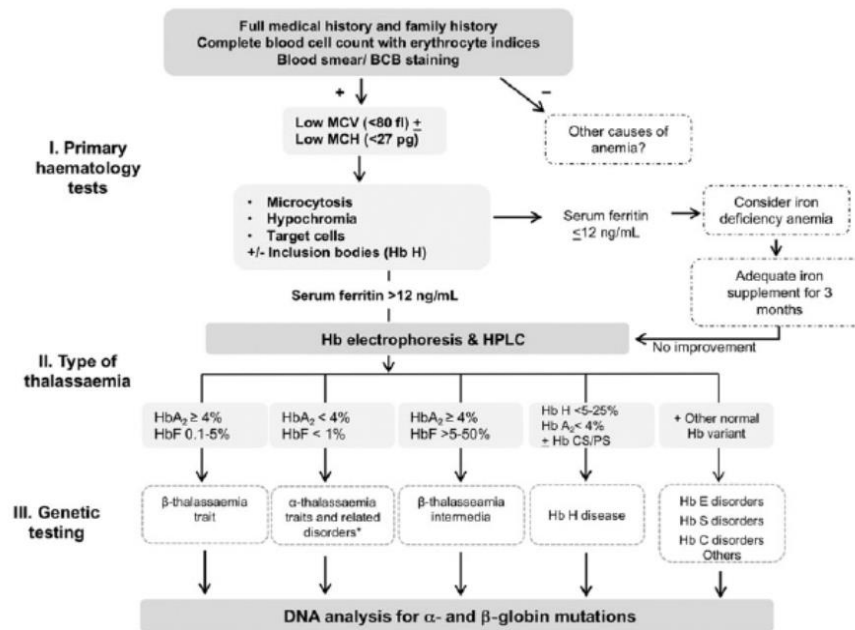
Untuk mendiagnosis talasemia pada pasien sangatlah penting untuk anamnesis terkait ras, riwayat keluarga, usia awal terkena talasemia dan pertumbuhan.<sup>(21)</sup>

##### 2) Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik bisa dijumpai manifestasi klinis seperti pucat karena adanya anemia, ikterus karena pembesaran organ seperti hepatomegali dan splenomegali, dan juga dapat ditemukan adanya deformitas skeletal.<sup>(21)</sup>

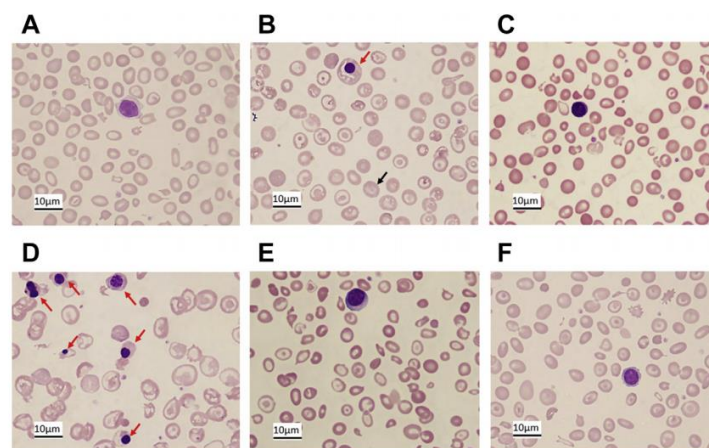
##### 3) Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan darah lengkap, khususnya untuk memeriksa seperti *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) dan *Red Blood Cells Distribution Width* (RDW).<sup>(22)</sup> Kadar hemoglobin pada talasemia mencapai  $< 7$  g/dL, MCV  $< 80$  fl, MCH  $< 27$  pg.<sup>(1)</sup>



**Gambar 3.** Flowchart diagnosis untuk identifikasi talasemia.<sup>(22)</sup>

Pemeriksaan darah tepi untuk melihat interpretasi dari morfologi sel darah merah pada penyakit talasemia, biasanya menunjukkan mikrositosis, hipokromia, anisositosis yang merupakan variasi dari setiap besaran sel darah merahnya dan poikilositosis yang merupakan variasi bentuk dari sel darah merah.<sup>(8)</sup>



**Fig. 4.** Peripheral blood smear [Wright's stain,  $\times 400$ ] of thalassemia diseases. (A) Hb H disease. (B) Hb H/Hb CS disease. (C)  $\beta$ -Thalassaemia intermedia. (D) Homozygous  $\beta$ -thalassaemia (after splenectomy). (E) Hb E/ $\beta^0$ -thalassaemia. (F) AE Bart's disease (Hb H disease with Hb E trait). Basophilic stippling and nucleated red blood cells are shown by black arrows and red arrows, respectively.

**Gambar 4.** Gambaran sel darah merah pada hapusan darah tepi pada penyakit talasemia.<sup>(8)</sup>

Selain itu, diperlukan pemeriksaan elektroforesis hemoglobin untuk melihat kadar dari jenis hemoglobin, sehingga dapat terlihat gangguan hemoglobinnya.<sup>(8)</sup> Metode pemeriksaan yang dilakukan menggunakan metode elektroforesis kapiler, gambaran elektroforesis akan menunjukkan HbA2  $\geq$  3,5% dengan HbF  $\geq$  1%.<sup>(1)</sup>

## f. Tatalaksana

### 1) Transfusi darah

Transfusi darah adalah tatalaksana utama untuk individu dengan talasemia mayor dan sebagian talasemia intermedia. Tujuan transfusi untuk memperbaiki anemia dan untuk menekan eritropoiesis yang tidak efektif. Transfusi pada umumnya diberikan dengan selang waktu tiga sampai empat minggu. Transfusi harus dijadwalkan sebelumnya dan dipertahankan pada jadwal tetap. Target hemoglobin pra-transfusi antara 9 dan 10 g/dL. Dan upaya untuk mempertahankan hemoglobin pra-transfusi di atas 10 g/dL akan meningkatkan kebutuhan tranfusi dan laju pemuatan zat besi. Darah harus ditransfusikan dengan 5 ml/Kg/jam, dan hemoglobin pasca transfusi tidak boleh melebihi 14 g/dL.<sup>(23)</sup>

### 2) Medikamentosa kelasi besi

#### a) Deferoksamin

Merupakan kelator heksadenat untuk mengikat besi pada rasio molar 1:1, membuatnya hampir tidak aktif secara metabolik. Deferoksamin diberikan secara subkutan atau intravena, biasanya menggunakan pompa portabel selama 8-10 jam/hari, 5-7 hari/minggu.<sup>(24)</sup>

#### b) Deferasirox

Deferasirox diserap dengan baik dari saluran pencernaan dan dibersihkan dari sirkulasi perlahan-lahan dengan waktu paruh plasma 11-19 jam, mendukung pemberian dosis oral sekali sehari.<sup>(24)</sup>

#### c) Deferiprone

Deferiprone memiliki waktu paruh yang lebih pendek sekitar 1,5 jam sehingga bisa diberikan tiga kali sehari dengan dosis 75-100 mg/Kg/hari. Penggunaan obat ini harus diawasi dengan ketat karena

memiliki efek toksisitas seperti neutropenia, agranulosit dan atropati.<sup>(25)</sup>

#### **g. Pencegahan**

Pencegahan primer talasemia yang berat bisa sangat efektif dilakukan skrining dengan fenotipik talasemia *carrier* (pembawa sifat) dan keluarganya dalam penggabungan pendidikan publik dan juga konseling genetik. Skrining yang dapat dilakukan yaitu skrining neonatal, skrining pranikah, skrining pra-konsepsi, atau skrining antenatal. Tujuan skrining ini ditujukan untuk mengurangi risiko terjadinya talasemia.<sup>(26)</sup>

#### **h. Prognosis**

Talasemia minor biasanya asimtomatik (tanpa gejala) dan memiliki prognosis yang baik dan biasanya tidak meningkatkan morbiditas maupun mortalitas. Pada talasemia mayor merupakan penyakit yang parah dan prognosis jangka panjangnya bergantung pada kepatuhan tatalaksana terhadap transfusi darah dan terapi kelasi besi.<sup>(14)</sup>

#### **i. Komplikasi**

Komplikasi yang bisa diakibatkan oleh talasemia mayor diantaranya yaitu: Penyakit kuning dan batu empedu akibat hiperbilirubinemia, Penipisan kortikal dan distorsi tulang akibat hematopoiesis ekstrameduler, Gagal jantung akibat anemia berat, kardiomiopati, dan aritmia, keterlibatan jantung adalah penyebab utama kematian pada pasien talasemia, Hepatosplenomegali akibat hematopoiesis ekstrameduler dan kelebihan zat besi akibat transfusi darah berulang, Kelebihan zat besi dapat menyebabkan temuan hemokromatosis primer seperti kelainan endokrin, masalah sendi, perubahan warna kulit, dan lainnya, Komplikasi neurologis seperti neuropati perifer, Tingkat pertumbuhan lambat dan pubertas tertunda, Peningkatan risiko infeksi parvovirus B19.<sup>(14)</sup>

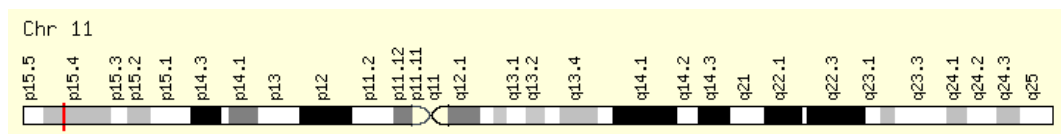
### **2.1.2 Kadar HbF**

Hemoglobin Fetal (HbF) merupakan salah satu jenis hemoglobin yang dibentuk oleh dua rantai alfa dan dua rantai gamma, HbF diproduksi sangat tinggi pada saat kehidupan janin sebab pada saat itu ekspresi gen globin gamma tinggi. Sejak usia kurang lebih enam bulan pada bayi, terjadi

transisi dari globin gamma ke globin beta, sehingga pada orang dewasa gen globin beta lebih dominan, sehingga sekitar 95-98% dari semua jenis hemoglobin pada orang dewasa yaitu hemoglobin *Adult* (HbA) dan hanya sekitar 0,8-2% HbF. Ketika gen globin gamma diekspresikan dengan tinggi, maka kadar HbF dapat tinggi dalam sel darah merah hal ini dapat mengkompensasi dari rusaknya produksi globin beta dan mengurangi gejala hemoglobinopati (kelainan struktur dan gangguan sintesis hemoglobin).<sup>(28)</sup> Rentang normal kadar HbF untuk usia 2-6 tahun adalah 0,0%-1,6%, pada dewasa 0,8-2%.<sup>(29)</sup>

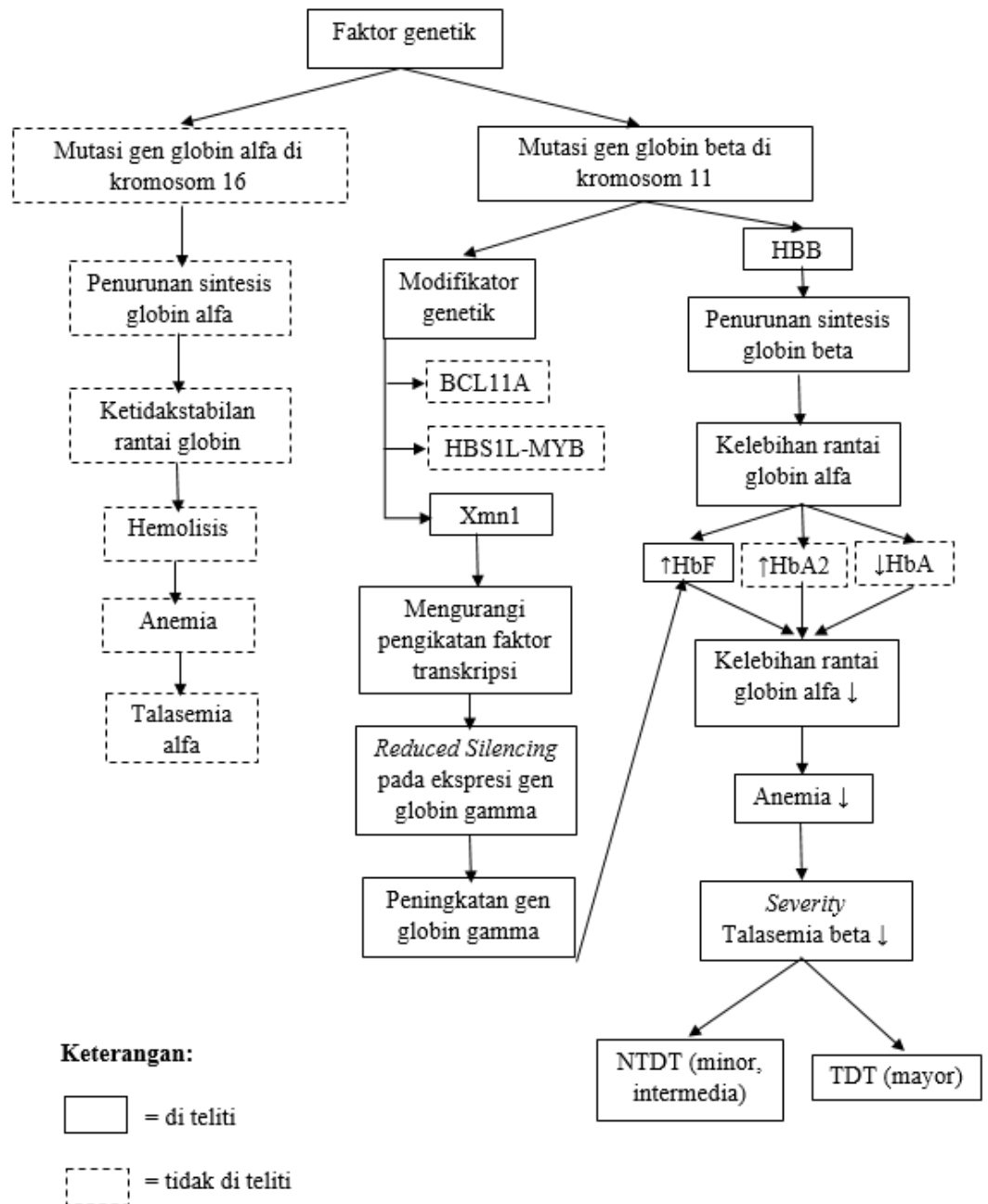
### 2.1.3 Polimorfisme Xmn1-*HBG2*

Situs polimorfisme Xmn1 terletak di -158 promotor gen *HBG2* yang akan mengubah C (*cytosine*) menjadi T (*thymine*). Ada bukti bahwa keadaan homozigot pada situs polimorfisme Xmn1, berasosiasi dengan peningkatan ekspresi  $\gamma$ -gen, hal ini memungkinkan adanya peranan penting di antara faktor-faktor lain dalam memperbaiki talasemia beta homozigot dengan gambaran klinisnya sebagai talasemia intermedia. Varian dari  $\gamma$ -158T memiliki kecenderungan terhadap peningkatan produksi HbF dalam kehidupan orang dewasa, khususnya dalam kondisi talasemia beta dan anemia sel sabit. Produksi HbF yang tinggi dapat mengkompensasi dari kadar HbA yang rendah akibat kelainan dari rantai globin beta.<sup>(9,10,11,27)</sup> Polimorfisme ini bekerja dengan cara mengurangi pengikatan faktor transkripsi dengan *reduced silencing* ekspresi gen globin gamma pada sel dewasa sehingga menghasilkan gen globin gamma yang sangat tinggi dan menyebabkan tingginya kadar HbF pada kehidupan dewasa.<sup>(10)</sup>



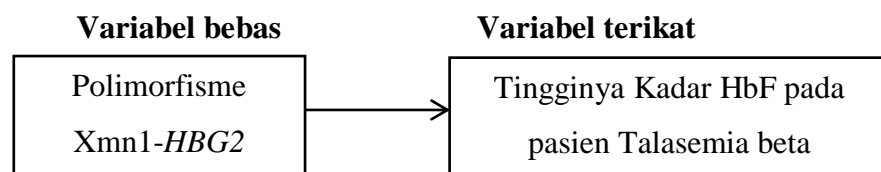
**Gambar 5.** Letak gen *HBG2* pada kromosom 11.<sup>(33)</sup>

2.2 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori.

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep.

## 2.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara polimorfisme Xmn1 gen *HBG2* dengan tingginya kadar HbF pada pasien talasemia beta di Cirebon.

