

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Talasemia**

##### **2.1.1 Definisi**

Talasemia adalah kondisi genetik resesif autosomal yang ditandai oleh defisiensi atau kegagalan sintesis rantai globin  $\alpha$  atau  $\beta$ .<sup>3</sup> Penderita talasemia, sel darah merah, atau hemoglobin mengalami penghancuran yang lebih cepat dari usia normal hemoglobin yaitu 120 hari. Frekuensi pesat dari penghancuran sel darah merah akan menjadi salah satu etiologi penyebab anemia pada talasemia. Anemia pada talasemia bisa menyebabkan manifestasi klinis berupa sakit kepala, muka pucat, kelelahan, kesulitan tidur, hilangnya nafsu makan, serta mudah terinfeksi.<sup>8</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Jumlah talasemia  $\beta$  paling banyak terjadi di daerah Mediterania, Timur Tengah, dan Asia. Data World Bank menunjukkan sekitar 68.000 anak lahir dengan talasemia  $\beta$  dengan sifat karier sekitar 1,5 % dari populasi global.<sup>16</sup> Mengacu pada laporan Yayasan Talasemia Indonesia (YTI) dan Perhimpunan Orang tua Penderita Talasemia (POPTI), pada tahun 2008 hingga 2017, terdapat 699 orang yang diidentifikasi memiliki sifat talasemia.<sup>8</sup> Pada tahun 2020 distribusi penyandang talasemia di seluruh Indonesia sebanyak 10.647.<sup>7</sup>

Jawa Barat adalah wilayah yang paling banyak penyintas talasemia di Indonesia. Terdapat sekitar 40% penyintas talasemia di wilayah tersebut. Sekitar 27 kota dan kabupaten di Jawa Barat memiliki pasien talasemia. Selain itu, Jawa Barat

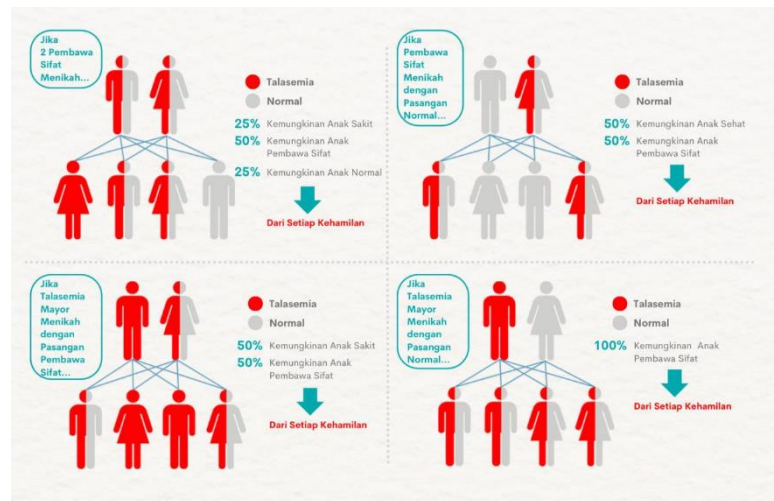
disebut sebagai salah satu wilayah di dunia yang masuk dalam garis sabuk talasemia. Berdasarkan data YTI dan POPTI, diperkirakan terdapat pembawa sifat talasemia di Jawa Barat sebanyak 5-10% dengan angka kelahiran 20% (500-600 bayi) setiap tahun.<sup>17</sup>

### 2.1.3 Faktor Risiko

Talasemia dapat lahir dari pernikahan antara kedua orang tua pembawa sifat, khususnya talasemia mayor. Seorang pembawa sifat talasemia terlihat tampak sehat, sehingga untuk bisa mengetahuinya harus dilakukan pemeriksaan darah dan hemoglobin. Pencegahan talasemia bisa dilakukan dengan skrining pranikah. Tujuan skrining pranikah diharapkan dapat memberi informasi dan pengetahuan tentang talasemia.<sup>18</sup>

Pewarisan sifat pada talasemia mengikuti pola hukum Mendel, yaitu pewarisan sifat resesif autosom yang menjelaskan kemungkinan munculnya talasemia berdasarkan status pembawa sifat dari kedua orang tua. Dalam pewarisan sifat talasemia, terdapat beberapa kemungkinan hasil keturunan: apabila kedua pasangan adalah pembawa sifat (*carrier*), terdapat kemungkinan 25% bagi anak yang dilahirkan mengalami talasemia mayor. Probabilitas anak menjadi pembawa sifat tanpa gejala adalah 50%, sementara peluang anak terlahir tanpa talasemia adalah 25%. Jika pembawa sifat menikah dengan pasangan normal, 50% kemungkinan anak sehat dan 50% kemungkinan anak menjadi pembawa sifat. Jika penderita talasemia mayor menikah dengan pembawa sifat lainnya, 50% kemungkinan anak menderita talasemia mayor dan 50% kemungkinan anak

menjadi pembawa sifat, maka penderita talasemia mayor menikah dengan pasangan normal, 100% kemungkinan anak menjadi pembawa sifat.<sup>7</sup>



**Gambar 2.1 Hukum mendel<sup>7</sup>**

Berdasarkan gambaran hukum pewarisan sifat autosom di atas, risiko tertinggi memiliki anak dengan talasemia mayor adalah ketika kedua orang tua merupakan penderita talasemia. Sedangkan, apabila terdapat satu orang tua yang normal, risiko anak menderita talasemia mayor menjadi lebih rendah dengan kemungkinan anak menjadi pembawa sifat.<sup>6</sup>

#### **2.1.4 Klasifikasi Talasemia**

Talasemia terbagi menjadi 2 jenis, yaitu talasemia  $\alpha$  dan talasemia  $\beta$ .<sup>19</sup> Talasemia  $\alpha$  disebabkan oleh mutasi atau delesi gen pembawa rantai  $\alpha$  globin di kromosom 16, yang menyebabkan rantai  $\alpha$  tidak dapat terbentuk atau hanya sedikit. Sedangkan pada talasemia  $\beta$  melibatkan perpindahan atau delesi pada gen

globin  $\beta$  di kromosom 11, yang kemudian menghambat sintesis rantai  $\beta$  bagi struktur hemoglobin.<sup>20</sup>

Menurut klinis talasemia  $\beta$  diklasifikasikan ke dalam tiga bagian, di antaranya:

1. Talasemia  $\beta$  Mayor

Talasemia  $\beta$  mayor adalah suatu kondisi di mana rantai globin  $\beta$  tidak terbentuk sama sekali. Gambaran klinisnya berupa anemia akut mikrositik hipokrom, dengan anisopoikilositosis, serta memerlukan transfusi darah sepanjang usia sehingga membutuhkan intervensi sejak dini.

2. *Non Transfusion Dependent thalassaemia* (talasemia intermedia)

Talasemia intermedia adalah suatu kondisi di mana kedua gen mengalami mutasi namun masih dapat menghasilkan beberapa rantai globin. Gejala talasemia intermedia berada di antara talasemia mayor dan minor.

3. Beta talasemia trait (*talasemia minor*)

*Talasemia minor* adalah suatu kondisi di mana individu membawa satu gen normal dan satu gen globin yang mengalami mutasi. Kondisi ini menimbulkan terjadinya mutasi pada 1 gen  $\beta$ . Produksi rantai  $\beta$  sedikit atau menurun. Gejalanya bisa ringan atau asimtomatik.

## 2.2 Talasemia Beta

### 2.2.1 Definisi

Talasemia  $\beta$  adalah kelainan darah hereditas akibat mutasi atau delesi pada gen  $\beta$ -globin di kromosom 11 yang memicu terjadinya kekurangan atau hilangnya keseimbangan produksi rantai  $\beta$ -globin. Ketidakseimbangan tersebut

mengakibatkan pembentukan hemoglobin tidak ideal, yang dapat menimbulkan kerapuhan dan mudah mengalami hemolisis di sel darah merah. Derajat keparahan talasemia  $\beta$  beragam, dari yang ringan (minor) sampai dengan akut (mayor), sesuai dengan hasil produksi rantai  $\beta$ -globin yang masih berlangsung.<sup>20</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

World Health Organization melaporkan pada tahun 2018, bahwa lebih dari 5% populasi global membawa gen talasemia, dan sekitar 1% pasangan berisiko melahirkan anak dengan kelainan hemoglobin. Di negara maju, anak-anak penderita talasemia umumnya dapat bertahan hidup dengan kondisi kronis, namun di negara berkembang, sebagian besar meninggal sebelum usia lima tahun. Perbedaan ini disebabkan oleh keterbatasan akses yang berkelanjutan terhadap terapi kelasi besi yang efektif dalam mengatasi penumpukan zat besi dan ketersediaan pasokan darah secara berkala di negara berkembang.<sup>21</sup>

Talasemia menjadi bentuk persoalan genetik yang menghasilkan prevalensi tertinggi di Indonesia. Data menunjukkan bahwa diperkirakan 3–8% penduduk Indonesia yang merupakan pembawa sifat talasemia (*carrier*) dan berisiko menurunkan gen tersebut kepada keturunannya. Pada tahun 2021, jumlah penderita talasemia di Indonesia dilaporkan mencapai sekitar 10.555 jiwa. Dari angka tersebut, Provinsi Jawa Barat menjadi wilayah dengan jumlah penderita terbanyak secara nasional, yaitu sekitar 6.647 kasus, atau sekitar 42% dari total kasus talasemia di Indonesia. Di wilayah Bandung Raya sendiri terdapat sekitar 800 penderita talasemia, dengan Kota Bandung menyumbang kurang lebih 300 penderita.<sup>17</sup>

### 2.2.3 Etiologi

Etiologi talasemia  $\beta$  merupakan abnormalitas resesif autosomal pada gen tunggal yang menyebabkan pembentukan rantai  $\beta$  globin menjadi tidak seimbang. Karena pewarisan terbentuk dari kedua orang tua (baik yang sakit maupun pembawa sifat), maka kondisi ini dapat diturunkan dan menyebabkan rangkaian proses eritropoiesis menjadi tidak efektif.<sup>22,23</sup>

### 2.2.4 Patogenesis dan Patofisiologi

Talasemia  $\beta$  disebabkan oleh 2 penyebab utama, yaitu produksi hemoglobin yang menurun dan kelebihan rantai  $\alpha$ . Pertama, produksi hemoglobin menurun, yang terjadi akibat destruksi eritrosit sehingga mengakibatkan anemia dan terjadi peningkatan kadar hemoglobin fetal (HbF) serta HbA<sub>2</sub>. Hal ini disebabkan oleh kekurangan rantai  $\beta$  yang diperlukan untuk pembentukan hemoglobin A (HbA). Kedua, yang sering berdampak ke patologis, kelebihan rantai alfa yang tidak berpasangan membentuk badan inklusi, memicu penghancuran sel darah merah di dalam sumsum tulang (*hemolisis intramedular*).<sup>24</sup>

Talasemia, penyakit darah genetik, muncul akibat mutasi gen yang mengatur produksi rantai globin hemoglobin. Mutasi ini mengganggu keseimbangan sintesis rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ , menyebabkan anemia hipokromik mikrositik dan kelainan pembentukan sel darah merah. Pada talasemia  $\beta$ , terjadi gangguan produksi rantai  $\beta$ -globin akibat mutasi pada gen  $\beta$ -globin di kromosom 11, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ . Ketidakseimbangan ini mengakibatkan terbentuknya kelebihan rantai  $\alpha$  yang tidak stabil dan mudah mengendap di dalam eritroblas, sehingga menimbulkan kerusakan sel darah merah (hemolisis) dan

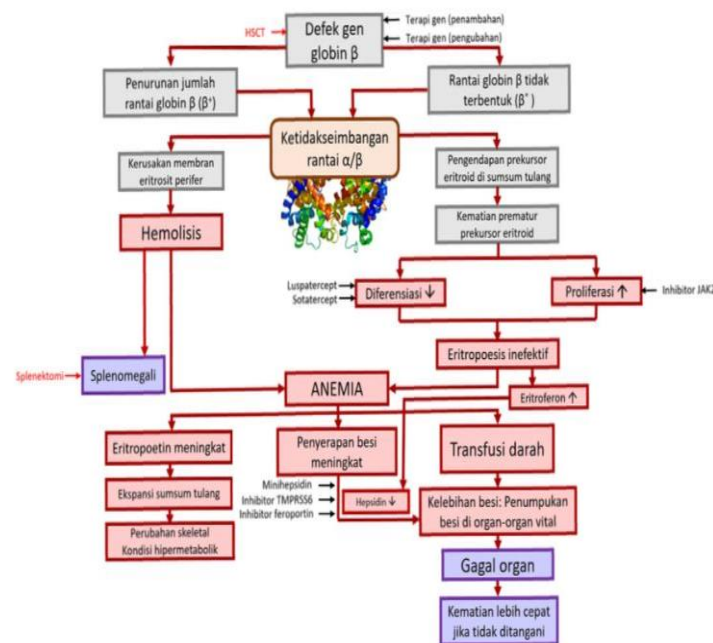
menyebabkan anemia, hiperplasia sumsum tulang, osteoporosis, penumpukan besi (hemosiderosis), dan kegagalan organ.<sup>25</sup>

Selain itu, akibat terbentuknya badan inklusi, menyebabkan perubahan fleksibilitas dari membran eritrosit. Eritrosit yang rusak akan dihilangkan dari sirkulasi yang menyebabkan hemolisis ekstrasvaskular. Hemolisis dan eritropoiesis tidak efektif, akibat penumpukan rantai globin yang tidak berpasangan, diperparah oleh apoptosis dini sel prekursor eritroid, yang menghambat proses pematangan sel darah merah di sumsum tulang dan menyebabkan banyak eritroblas mati sebelum mencapai tahap maturasi. Ketidakseimbangan ini menyebabkan gangguan pematangan sel darah merah, penghancuran sel, dan populasi sel darah yang beragam, dengan penumpukan besi sebagai penyebab utama kerusakan jaringan dan kematian.<sup>25</sup>

Proses eritropoiesis yang tidak efektif ini menyebabkan anemia parah dan peningkatan produksi sel darah merah (hiperplasia eritroid), yang menyebabkan perluasan sumsum tulang dan pembentukan sel darah merah di luar sumsum tulang (*hematopoiesis ekstrasvaskular*). Perluasan sumsum tulang ini mengakibatkan perubahan bentuk tulang, khususnya pada wajah, yang ditandai dengan dahi yang menonjol (*frontal bossing*) dan rahang atas yang menonjol. Sinyal kimiawi yang terlibat dalam perluasan sumsum tulang, melalui jalur *bone morphogenetic protein* (BMP), menghambat produksi *hepcidin*, yang mengatur penyerapan zat besi.<sup>17</sup>

Akibatnya, terjadi penyerapan zat besi yang berlebihan. Pasien yang tidak mendapatkan perawatan yang memadai dan mereka yang bergantung pada transfusi darah berisiko mengalami penumpukan zat besi, sehingga merusak beberapa organ

penting. Pembesaran hati dan limpa (hepatosplenomegali) akibat hematopoiesis ekstramedular dan penghancuran sel darah merah yang berkelanjutan juga dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) dan gangguan fungsi hati.<sup>17,24</sup>



**Gambar 2.2 Patogenesis & Patofisiologi talasemia  $\beta$** <sup>23</sup>

### 2.2.5 Manifestasi Klinis

Talasemia merupakan abnormalitas darah yang ditandai berdasarkan gangguan produksi hemoglobin dan sel darah merah, sehingga eritrosit menjadi rapuh dan mudah mengalami kerusakan (hemolisis). Kondisi ini menimbulkan berbagai gejala klinis seperti :<sup>10,20</sup>

1. Pucat : terjadi proses hemolisis eritrosit sehingga penurunan distribusi oksigen ke seluruh tubuh sehingga tanda pucat atau *pallor*
2. Ikterus : Proses hemolisis eritrosit pada pasien talasemia  $\beta$ , menyebabkan lisis isi eritrosit salah satunya adalah heme, yang kemudian heme akan



terdegradasi salah satunya menjadi bilirubin. Akibat proses ini terjadi hiperbilirubinemia, kemudian bilirubin akan terdeposit ke kulit sehingga menimbulkan manifestasi klinis ikterus

3. *Facies Cooley* : Proses eritropoietin yang meningkat yang kemudian merangsang hiperplasia sumsum tulang, yang menyebabkan gangguan pertumbuhan tulang, sehingga ditemukan tanda khas *Facies Cooley* (dahi yang melebar, batang hidung yang mengalami retrusi, serta adanya penonjolan pada area tulang hidung).
4. Pembesaran perut : Akibat hemolisis eritrosit di ekstrasvaskuler di sistem retikuloendotelial, jaringan pada tubuh menjadi kekurangan oksigen yang menyebabkan hepar dan limpa menjadi hipertrofi yang dapat diidentifikasi dengan perut membesar
5. Hiperpigmentasi kulit : Zat besi yang berlebih akan disimpan dalam bentuk hemosiderin di jaringan termasuk kulit. Hemosiderin ini memberikan perubahan warna lebih gelap pada kulit yang menyebabkan hiperpigmentasi yang disebut *bronze skin*.



*Facies Cooley*



Hiperpigmentasi Kulit

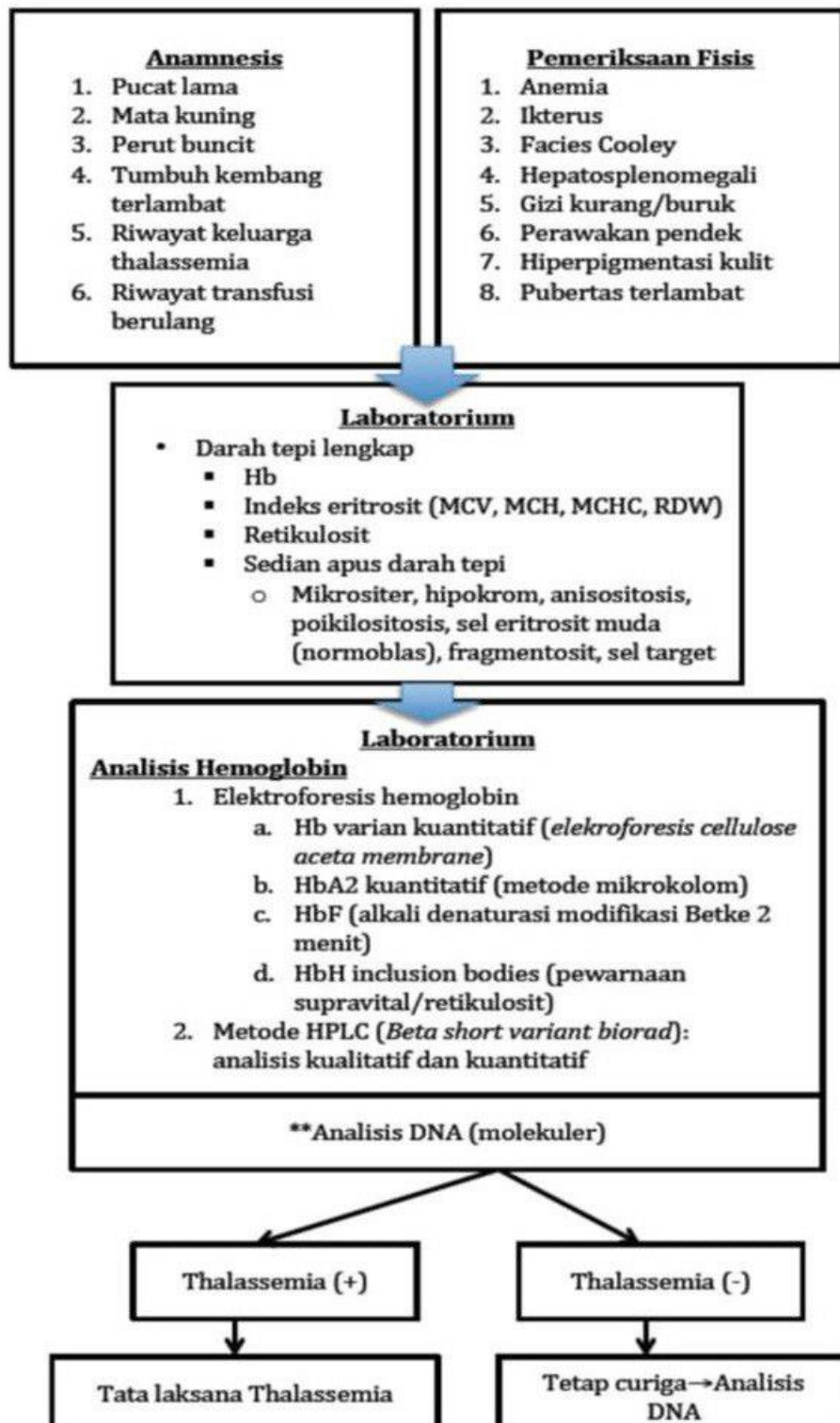
**Gambar 2.3 Manifestasi Klinis** <sup>20</sup>

### 2.2.6 Alur Diagnosis

Diagnosis talasemia  $\beta$  melibatkan serangkaian langkah yang komprehensif dimulai dengan anamnesis. Pasien umumnya mengeluhkan pucat, gangguan pertumbuhan, dan pubertas terlambat, disertai gejala lain seperti pertumbuhan wajah yang tidak biasa, patah tulang, pembesaran perut, dan riwayat transfusi berulang. Riwayat keluarga dan riwayat pengobatan, khususnya pemberian suplemen besi yang tidak memberikan perbaikan, juga penting untuk dicatat.

Pemeriksaan fisik menunjukkan keadaan umum yang lemah, perawakan pendek, dan tanda-tanda anemia seperti pucat dan ikterik ringan, serta *Facies Cooley*. Hepatosplenomegali, hiperpigmentasi kulit, dan status gizi kurang juga sering ditemukan.

Pemeriksaan penunjang, seperti darah rutin, akan menunjukkan anemia berat, dan apus darah tepi dapat memberikan gambaran morfologi sel darah merah yang khas. Elektroforesis Hb merupakan pemeriksaan kunci untuk diagnosis talasemia  $\beta$ , yang dapat dilakukan melalui berbagai metode seperti elektroforesis selulosa asetat membran, kuantifikasi HbF, atau elektroforesis kapiler hemoglobin. Analisis DNA pada tingkat molekuler biasanya dijadikan sebagai langkah lanjutan ketika pemeriksaan laboratorium hematologi belum terkonfirmasi, tujuannya untuk mengidentifikasi mutasi pada gen globin, meskipun pemeriksaan ini jarang dilakukan karena pertimbangan biaya.<sup>26</sup>

Gambar 2.4 Alur Diagnosis Talasemia<sup>7</sup>

### 2.2.7 Tatalaksana

#### 1. Transfusi Darah

Transfusi dilakukan jika pasien terbukti menderita talasemia  $\beta$  dari pemeriksaan laboratorium dengan kadar Hb  $<7\text{g/dL}$  setelah dua kali pengecekan dengan waktu selisih lebih dari 2 minggu, tidak ada indikasi penularan, atau jika Hb lebih dari  $7\text{gr/dL}$  dan ditemukan kegagalan pertumbuhan, atau adanya deformitas tulang yang disebabkan oleh talasemia.<sup>27</sup> Nilai Hb menentukan volume darah yang ditransfusikan. Transfusi dilakukan setiap 1-2 kali setiap minggu.<sup>28</sup> Transfusi yang dilakukan secara terus-menerus berisiko memicu penumpukan zat besi, yang akan menimbulkan persoalan dan gangguan organ, khususnya pada jantung, hati, serta kelenjar endokrin.<sup>8</sup>

#### 2. Terapi Kelasi

Obat kelasi besi diberikan kepada pasien yang mengalami transfusi darah yang berulang dan berkelanjutan guna meminimalisir zat besi yang ada di tubuh mereka. Ketika terdapat penumpukan zat besi, transferin tidak mampu lagi mengikat seluruh kelebihan tersebut.<sup>29</sup> Situasi ini mendorong pembentukan radikal bebas yang merugikan, dan mengakibatkan komplikasi multisistemik jangka panjang, termasuk disfungsi hati, jantung, dan endokrin.<sup>30</sup> Kebutuhan terapi kelasi besi timbul setelah dilakukan transfusi sebanyak 10-20 kali atau saat feritin serum mendekati  $1000\text{ ng/mL}$ .<sup>3</sup> Terapi ini dilakukan guna mengurangi jumlah zat besi berlebih pada anak talasemia.<sup>29</sup>

### 3. Asam Folat (Vit B9) dan Vitamin B 12 (kobalamin)

Vitamin B, terutama vitamin B1 (tiamin), B6 (piridoksin), B9 (asam folat), dan B12 (kobalamin), memiliki fungsi untuk menjaga perkembangan dan integritas sistem saraf, terutama sistem saraf tepi.<sup>31</sup>

### 4. Splenektomi

Splenektomi adalah tindakan bedah yang dipertimbangkan untuk individu talasemia, terutama jika membutuhkan transfusi darah melebihi 200-250 mL PRC/kg/tahun. Indikasi lain mencakup adanya disfungsi organ, berupa hipersplenisme, yang ditunjukkan oleh splenomegali, leukopenia, atau trombositopenia yang bersifat persisten.<sup>32</sup>

### 5. Terapi Endokrin

Terapi endokrin diberikan apabila terjadi disfungsi organ endokrin misalnya jika terjadi gangguan pubertas, sehingga terapi endokrin dapat membantu merangsang kelenjar pituitari untuk mengeluarkan hormon pubertas.<sup>10</sup>

### 6. Imunisasi

Dilakukan untuk menghindari infeksi virus seperti hepatitis B yang bisa ditularkan melalui transfusi darah.<sup>10</sup>

### 7. Sel Punca/ *Stem Cell*

Transplantasi sumsum tulang, atau *Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ HSCT*, menjadi wujud pengobatan terapeutik yang ada saat ini untuk talasemia.<sup>10</sup>

## 2.3 Transfusi Darah

### 2.3.1 Definisi Transfusi darah

Transfusi darah merupakan prosedur mutasi atau penyaluran darah dari pendonor kepada resipien. Semua makhluk hidup (kecuali tumbuhan) memiliki cairan yang disebut darah, yang berfungsi sebagai media transportasi untuk zat kimia hasil metabolisme, sekaligus mendistribusikan nutrisi dan oksigen ke seluruh jaringan, serta menjaga pertahanan tubuh melawan patogen.<sup>33</sup> Transfusi darah diperlukan dalam berbagai situasi klinis, termasuk kasus trauma, prosedur bedah, penanganan kanker atau penyakit kronis lainnya, perdarahan masif, kekurangan darah, serta penyakit katastropik.<sup>34</sup> Pemberian darah kepada pasien hanya dilakukan berdasarkan indikasi klinis yang jelas, seperti anemia, kehilangan darah atau penyakit hematologi. Prosedur ini wajib didahului oleh serangkaian pemeriksaan pada unit darah yang akan ditransfusikan maupun pada penerima (resipien).<sup>34</sup>

### 2.3.2 Jenis Transfusi Darah Pada Talasemia Beta

Komponen darah terdiri dari plasma, eritrosit, leukosit dan trombosit. Pada pasien talasemia  $\beta$  yang ditransfusikan adalah komponen eritrosit. Transfusi sel darah merah berfungsi untuk menaikkan kadar Hb (hemoglobin) guna mengoptimalkan proses oksigenasi pada seluruh jaringan tubuh.<sup>35</sup> Transfusi darah pada pasien talasemia  $\beta$  mulai dilakukan saat hasil cek laboratorium telah diperoleh  $Hb < 7 \text{ g/dL}$ . *Packed Red cell* (PRC) merupakan komponen darah merah yang sering digunakan untuk transfusi talasemia  $\beta$ . *Packed Red Cell* mengandung eritrosit yang lebih terkonsentrasi karena sebagian besar plasma dipisahkan. Volume rata-rata setiap unit PRC berkisar 128-240 mL, di mana setiap unit

memiliki plasma sebanyak 50 mL ( 20-150 mL), memiliki nilai hematokrit sekitar 50-56%, konsentrasi hemoglobin 42,5-80 g/dL, serta kandungan zat besi (Fe) di hemoglobin per unitnya mencapai 147–287 mg.<sup>28</sup> Penderita talasemia  $\beta$  harus menerima transfusi sepanjang hidup mereka, dan harus dilakukan secara berkala dan berkesinambungan untuk membantu menggantikan sel-sel yang mati.<sup>35</sup>

## 2.4 Feritin

Feritin merupakan protein yang menyimpan zat besi yang bersirkulasi dalam aliran darah. Selain itu, kadar feritin berfungsi sebagai cerminan total cadangan zat besi yang tersedia di dalam tubuh. Kadar feritin rendah mencerminkan tidak banyak simpanan zat besi, sebaliknya kadar feritin yang tinggi menunjukkan banyak simpanan zat besi.<sup>10</sup>

Kelebihan zat besi biasanya terjadi pada pasien dengan anemia kronis seperti pada talasemia yang perlu menjalani transfusi darah secara teratur.<sup>10</sup> Kontribusi transfusi 500 mL darah memberikan 250 mg zat besi, yang berpotensi menimbulkan penumpukan zat besi. Akumulasi berlebih ini (hemosiderosis) merusak organ melalui produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan gangguan oksidatif.<sup>36</sup>

Kadar zat besi plasma diatur oleh sistem hepsidin. Hepsidin adalah hormon peptida yang diproduksi hati. Hormon hepsidin bersirkulasi dalam plasma berfungsi untuk mengikat protein pengekspor zat besi feroportin. Feroportin diekspresikan di sel mukosa duodenum, sel hepar, dan makrofag. Feroportin berfungsi untuk

memediasi regulasi penyerapan zat besi dari makanan (1-2 mg/hari), pelepasan zat besi dari hati, dan daur ulang zat besi dalam makrofag (20-25 mg/hari).<sup>37</sup>

Zat besi yang tidak terikat dapat muncul di plasma, sehingga menyebabkan pengendapan zat besi yang meluas di jaringan parenkim. Kelebihan zat besi pada talasemia  $\beta$  dapat menyebabkan kerusakan pada organ seperti hati, jantung, endokrin. Kerusakan organ endokrin menyebabkan kegagalan pertumbuhan dan pubertas, diabetes melitus, hipotiroidisme dan hipoparatiroidisme. Selain itu pada kulit ditandai dengan perubahan pigmentasi warna kulit dikarenakan adanya hemosiderin yang memberikan kulit tampak gelap.<sup>10</sup>

Risiko toksisitas akibat zat besi tersebut menyebabkan perlunya dilakukan pemeriksaan terhadap kadar feritin dalam tubuh pasien talasemia  $\beta$ .<sup>36</sup> Status zat besi tubuh perlu diketahui dengan mengukur kadar *serum feritin* (SF) dan *Transferrin Saturation* (TS) sehingga bisa diberikan terapi kelasi. Berdasarkan pedoman Thalassaemia International Federation (TIF) ketika kadar SF meningkat  $>1000$  ng/mL atau kadar TS  $\geq 70\%$  atau setelah menerima transfusi PRC sebanyak 10-20 kali terapi kelasi bisa mulai diberikan.<sup>38</sup>

## 2.5 Pertumbuhan

Pertumbuhan didefinisikan sebagai peningkatan dimensi fisik individu yang dihasilkan dari bertambahnya ukuran maupun jumlah sel tubuh, berupa tinggi badan, berat badan, serta lingkar kepala. Proses tumbuh mencerminkan perubahan kuantitatif yang dapat diukur secara objektif. Tinggi atau panjang badan merupakan indikator utama pertumbuhan linier, sedangkan berat badan lebih dipengaruhi oleh



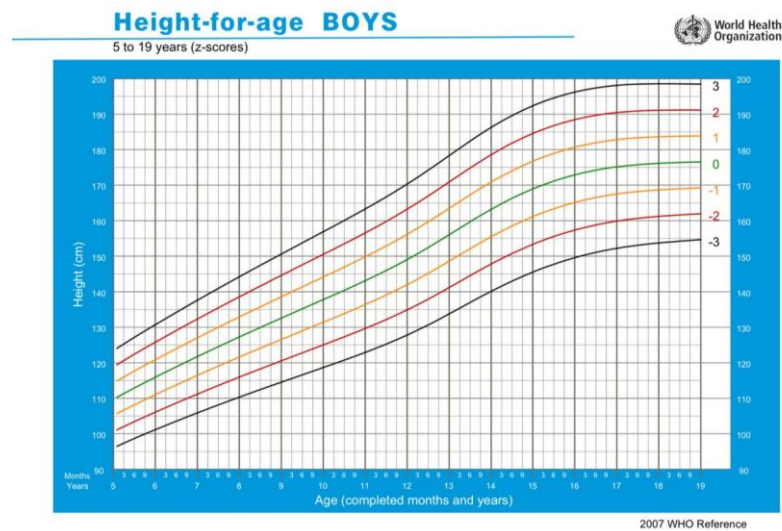
status gizi dan keseimbangan cairan tubuh. Lingkar kepala juga dapat digunakan untuk menilai pertumbuhan, terutama pada anak usia dini karena mencerminkan perkembangan otak.<sup>39</sup>

Proses pertumbuhan saat masih di dalam kandungan dipengaruhi oleh kondisi ibunya, sedangkan setelah anak lahir pertumbuhan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor misalnya gizi, sanitasi lingkungan, faktor psikososial, faktor keluarga, pendidikan, dan pendapatan orang tua.<sup>40,41</sup> Masa yang paling penting bagi tumbuh kembang seorang anak terletak pada fase seribu hari pertama kehidupan, terhitung sejak masa gestasi hingga anak genap berusia dua tahun.<sup>40</sup>

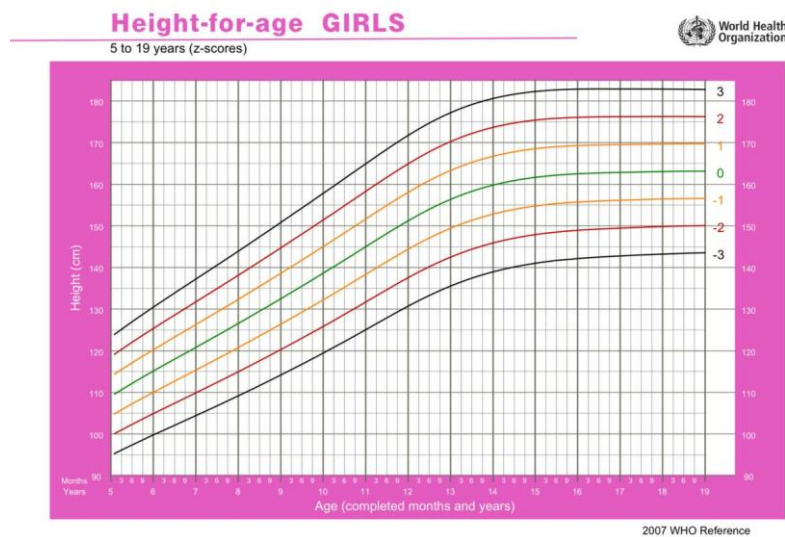
Pertumbuhan anak dapat diukur dengan menggunakan antropometri. Alat antropometri yang digunakan untuk menilai pertumbuhan anak meliputi timbangan berat badan, instrumen pengukur tinggi atau panjang badan, serta pita ukur lingkar kepala atau lengan atas. Hasil pengukuran tersebut kemudian dibandingkan dengan standar grafik pertumbuhan WHO untuk memantau pola pertumbuhan anak dari waktu ke waktu. Grafik WHO berfungsi sebagai alat evaluasi, bukan alat ukur, yang membantu menentukan apakah pertumbuhan anak berada dalam kategori normal, kurang, atau berlebih.<sup>15</sup>

Gambar 2.5 menunjukkan salah satu grafik pertumbuhan, yaitu grafik pertumbuhan *Height-for-Age* berdasarkan standar WHO untuk usia 5–19 tahun, yang digunakan sebagai acuan dalam pemantauan pertumbuhan. Hasil pengukuran antropometri, khususnya tinggi badan, akan diplotkan ke dalam kurva pertumbuhan sesuai dengan usia dan jenis kelamin pasien, sehingga dapat diketahui apakah

pertumbuhan anak termasuk dalam kategori normal, pendek, atau sangat pendek berdasarkan standar WHO.<sup>15</sup>



**Gambar 2.5 Grafik Pertumbuhan Laki-laki<sup>14</sup>**



**Gambar 2.6 Grafik Pertumbuhan Perempuan<sup>14</sup>**

Standar ini tidak hanya memberikan gambaran tentang variasi dalam pertumbuhan anak, tetapi juga memberikan ukuran normal atau batas pertumbuhan yang wajar.<sup>42</sup> Grafik pertumbuhan untuk mengukur status gizi seseorang bisa disesuaikan dengan BB/U, TB/U, dan BB/TB.<sup>12</sup>

Hasil pengukuran pertumbuhan tersebut kemudian akan diplotkan ke dalam grafik pertumbuhan yang menggunakan z-skor. Tabel z-skor digunakan untuk membandingkan pertumbuhan seorang anak dengan standar pertumbuhan populasi anak seusia dan jenis kelaminnya sehingga pemplotan ke tabel z-skor dilakukan setiap kali pengukuran pertumbuhan dilakukan. Pengamatan dilakukan guna mengidentifikasi secara dini munculnya persoalan pertumbuhan atau tidak.<sup>28</sup>

**Tabel 2.1 Z-skor**<sup>14</sup>

Z-skor	Indikator Pertumbuhan				
	Panjang/tinggi terhadap umur	Berat terhadap umur	Berat terhadap panjang/tinggi	IMT terhadap umur	
Di atas 3	Lihat catatan 1	Lihat catatan 2	Obesitas	Obesitas	
Di atas 2			Overweight (Gizi Lebih)	Overweight (Gizi Lebih)	
Di atas 1			Berisiko Gizi Lebih (Lihat catatan 3)	Berisiko Gizi Lebih (Lihat catatan 3)	
0 (median)					
Di bawah -1					
Di bawah -2	Perawakan Pendek (Lihat catatan 4)	Gizi Kurang	Kurus	Kurus	
Di bawah -3	Perawakan Sangat Pendek / Kerdil (Lihat catatan 4)	Gizi Buruk (Lihat catatan 5)	Sangat Kurus	Sangat Kurus	

Keterangan :

1. Anak di kategori ini bertubuh tinggi dan masih termasuk normal.
2. Anak di kategori ini kemungkinan mempunyai persoalan pertumbuhan, namun sebaiknya dinilai dengan BB/TB atau IMT/U.
3. Plot yang melampaui angka 1 menandakan risiko gizi berlebih. Semakin mendekati garis Z-skor 2, semakin tinggi pula tingkat risikonya.
4. Anak yang pendek atau sangat pendek juga bisa mengalami gizi berlebih.
5. Kondisi ini disesuaikan berdasarkan kategori gizi sangat kurang dalam modul pelatihan IMCI (*Integrated Management Of Childhood Illness in Service training*. WHO, Geneva, 1997)

Organ yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan manusia adalah kelenjar hipofisis. Hipofisis terbagi atas lobus anterior dan posterior. Adenohipofisis (lobus anterior) berfungsi membuat hormon vital yang mengendalikan proses tumbuh kembang individu. Hormon yang disekresikan adalah hormon pertumbuhan (GH), *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), prolaktin, hormon perangsang tiroid (TSH), serta gonadotropin (hormon luteinizing dan hormon perangsang folikel). Proses pertumbuhan linear bayi dan anak-anak dimulai ketika hormon pertumbuhan menginduksi hati untuk melepaskan Insulin 1 (IGF-1). IGF-1 bekerja secara langsung pada serat otot dan sel tulang rawan untuk memaksimalkan asimilasi dan inkorporasi asam amino menjadi protein baru. Transisi ke fase remaja ditandai dengan proses tumbuh secara pesat yang dibantu dengan hormon gonad yaitu testosteron dan estrogen.<sup>41</sup>

Masa pertumbuhan tinggi badan dimulai dari janin. Pertumbuhan yang pesat terjadi saat remaja dan akhirnya berhenti saat usia dewasa, sekitar usia 20 tahun.<sup>43</sup> Anak laki-laki mengalami fase pubertas sejak berusia 9 hingga 14 tahun. Tingginya produksi testosteron selama fase ini mendorong proses tumbuh kembang secara pesat. Efek dari hormon ini menghasilkan perbedaan seksual, di mana laki-laki umumnya memiliki tinggi badan yang lebih dan postur tubuh yang lebih besar dibanding perempuan.<sup>44</sup> Pubertas pada anak laki-laki bukan ditandai dengan timbulnya kumis, rambut pubis, mimpi basah, atau tumbuhnya jakun melainkan, ditandai dengan berubahnya volume testis yaitu jika volume testis mencapai 4 mL, kemudian dilanjutkan dengan *growth spurt* atau percepatan pertumbuhan yang

memberikan tambahan tinggi badan 25-30 cm secara keseluruhan, dengan laju rata-rata 10 cm per tahun selama masa pubertas.<sup>45,46</sup>

Pada anak perempuan, masa pubertas mereka muncul lebih cepat jika dibandingkan dengan anak laki-laki karena produksi hormon estrogen yang lebih tinggi. Hormon ini memicu tumbuhnya payudara, lemak tubuh semakin bertambah, organ reproduksi semakin berkembang, serta perubahan lain yang menandai kematangan seksual. Di samping itu, terjadi juga percepatan pertumbuhan tinggi badan sekitar 9 cm per tahun, dengan total kenaikan mencapai 20-25 cm. Perempuan biasanya mengalami proses ini lebih awal daripada laki-laki, sehingga perempuan umumnya memiliki kematangan fisik secara menyeluruh lebih awal dibanding laki-laki.<sup>46-48</sup>

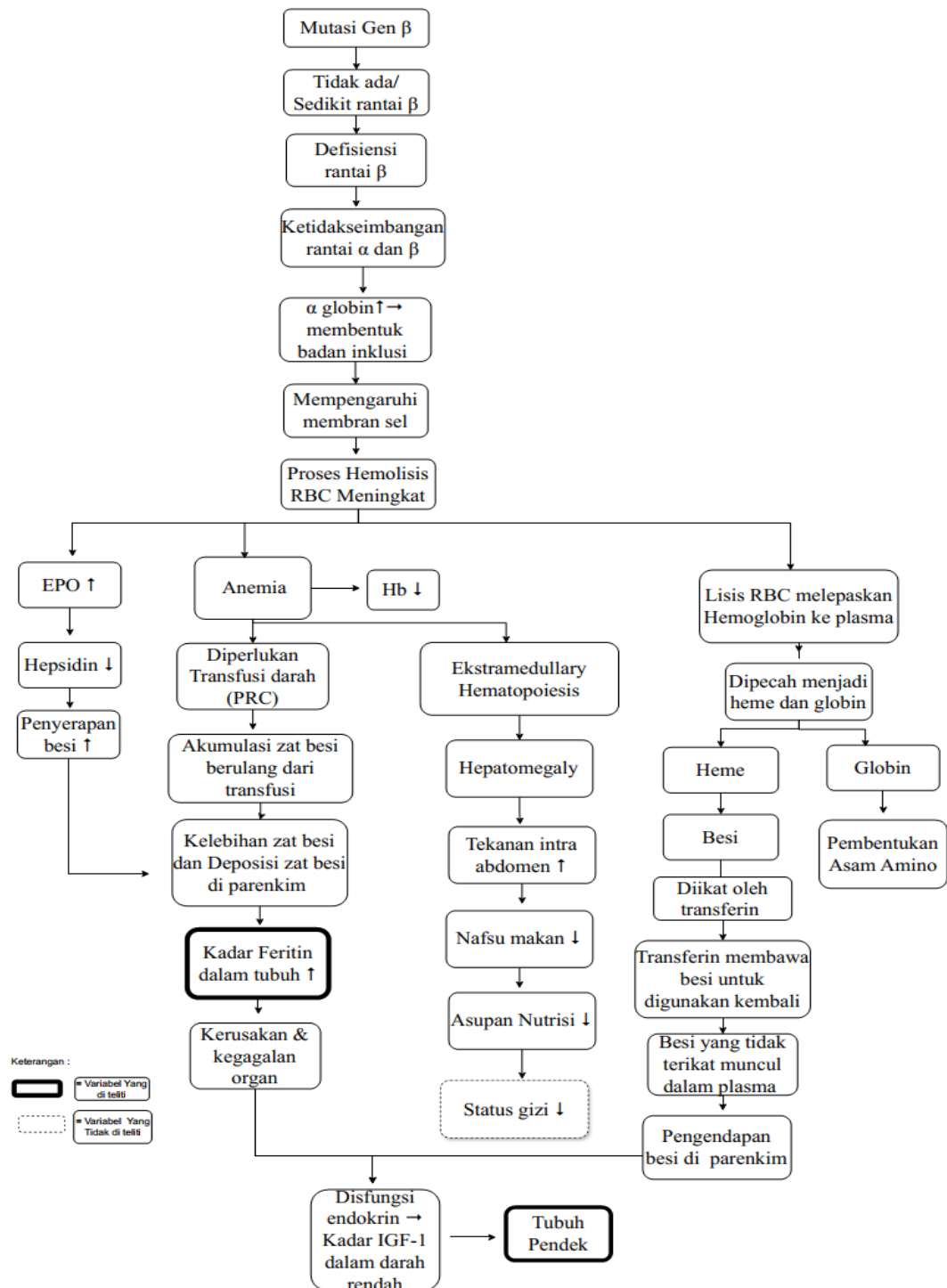
## **2.6 Hubungan Peningkatan Kadar Feritin dengan Pertumbuhan**

Talasemia diklasifikasikan sebagai bentuk anemia hemolitik yang timbul akibat adanya masalah pada proses sintesis satu atau beberapa rantai globin. Talasemia terjadi karena adanya kegagalan untuk membentuk salah satu rantai asam amino yang memproduksi hemoglobin sehingga menyebabkan pembentukan hemoglobin tidak sempurna. Jenis transfusi pada pasien talasemia adalah PRC. Setiap unit sel darah PRC memiliki kandungan sebanyak 200-250 mg besi. Akibat transfusi PRC yang berulang, tubuh penyandang talasemia akan mengalami penumpukan feritin, sehingga penyandang talasemia perlu untuk menjalani pemeriksaan feritin untuk memantau kadar besi tubuh mereka.<sup>49</sup> Penderita TM memerlukan transfusi sel darah merah secara teratur untuk kelangsungan hidup

mereka. Transfusi sel darah merah yang berulang menyebabkan kelebihan zat besi dalam jaringan atau organ, sehingga menyebabkan gangguan yang disebut toksisitas besi. Kelebihan zat besi ini dapat merusak organ endokrin, yang pada akhirnya menyebabkan kandungan hormon atau zat yang diproduksi organ endokrin menjadi menurun. Penumpukan zat besi dalam jaringan memicu produksi ROS dari respons Fenton, yaitu proses oksidasi besi yang menghasilkan radikal bebas. ROS menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan membran sel, protein, serta DNA, sehingga fungsi organ endokrin seperti kelenjar tiroid, hipofisis, dan gonad dapat terganggu. Akibatnya, produksi hormon menurun dan berdampak pada proses metabolisme serta pertumbuhan anak dengan talasemia.<sup>4,50</sup>

Kelebihan zat besi pada organ endokrin menyebabkan hipogonadisme, gangguan aksis *growth hormone-Insuline-like growth factor 1* (GH-IGF-1). Gangguan hormon ini menyebabkan gangguan pertumbuhan, seperti perawakan pendek, pubertas yang tertunda, dan masalah perkembangan lainnya.<sup>13</sup> Kepatuhan transfusi darah rutin dan terapi kelasi besi sangat penting untuk menjaga kadar feritin dalam kisaran yang aman, jika kadar feritin terkontrol, maka pertumbuhan dapat berlangsung dengan baik.

## 2.7 Kerangka Pemikiran



Gambar 2.7 Kerangka Pemikiran

## 2.8 Hipotesis

Hipotesis merupakan praduga yang sifatnya temporer dalam suatu penelitian. Hipotesis yang terbentuk pada studi ini berupa:

$H_0$  = Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar feritin dengan pertumbuhan pasien talasemia  $\beta$

$H_1$  = Terdapat korelasi yang signifikan antara kadar feritin dengan pertumbuhan pasien talasemia  $\beta$

## 2.9 Public Health Empowerment

Upaya pemberdayaan kesehatan masyarakat dalam pencegahan talasemia perlu diarahkan pada pelaksanaan skrining dini di usia remaja, bukan semata-mata pada pemeriksaan pranikah. Remaja merupakan kelompok usia yang ideal untuk dilakukan skrining karena pada tahap ini individu mulai memiliki kesadaran terhadap kesehatan diri dan memiliki kesempatan untuk memperoleh edukasi genetik sebelum memasuki usia reproduktif.<sup>51</sup>

Pelaksanaan skrining talasemia di usia remaja dapat memberikan manfaat besar dalam mengidentifikasi pembawa sifat (*carrier*) sejak dini, sehingga mereka dapat memahami risiko genetik yang mungkin diturunkan kepada keturunannya di masa depan. Selain itu, edukasi yang diberikan bersamaan dengan kegiatan skrining akan meningkatkan literasi kesehatan dan membentuk perilaku preventif yang lebih baik terhadap penyakit keturunan.<sup>52</sup>

Dari perspektif kesehatan masyarakat, pendekatan ini lebih efektif karena mencakup populasi yang lebih luas dan berkesinambungan melalui program



sekolah menengah dan kegiatan remaja di masyarakat. Dengan demikian, strategi skrining talasemia pada usia remaja bukan hanya bertujuan untuk deteksi dini, tetapi juga merupakan bentuk pemberdayaan masyarakat melalui peningkatan kesadaran genetik, penguatan peran tenaga kesehatan, dan penanaman nilai pentingnya perencanaan keluarga yang sehat sejak dini. Implementasi kebijakan ini diharapkan mampu menekan angka kejadian talasemia baru di masa mendatang serta mendukung terwujudnya generasi bebas talasemia di Indonesia.<sup>53</sup>