

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hemoglobin

Darah orang dewasa normal memiliki tiga jenis hemoglobin, dengan komponen utama adalah hemoglobin A dengan struktur molekul $\alpha_2\beta_2$. Hemoglobin minor yang memiliki struktur molekul $\alpha_2\gamma_2$ disebut Hb fetus atau Hb F, sedangkan yang memiliki struktur molekul $\alpha_2\delta_2$ disebut Hb A₂.^{2,4,18,19}

Nilai rujukan untuk kadar hemoglobin menurut Dacie dinyatakan dalam tabel berikut ini :^{18,20}

Tabel 2. Nilai Rujukan Kadar Hemoglobin

dewasa laki - laki	12,5 – 18,0 gr%
dewasa wanita	11,4 – 16,5 gr%
bayi < 3 bulan	13,5 – 19,5 gr%
bayi > 3 bulan	9,5 – 13,5 gr%,
usia 1 tahun	10,5 – 13,5 gr%
usia 3 – 6 tahun	12,0 – 14,0 gr%
10 – 12 tahun	11,5 – 14,5 gr%

2.2 Talasemia

2.2.1 Penyakit talasemia

Talasemia merupakan sindrom kelainan yang diwariskan dan termasuk dalam golongan kelainan hemoglobin yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam ataupun di dekat gen globin.^{1-3,6} Kelainan hemoglobin pada talasemia diakibatkan oleh karena menurunnya kecepatan sintesis (*rate of synthesis*) satu atau lebih rantai

globin α atau β . Terganggunya rantai globin α atau β ini yang nantinya digunakan untuk menentukan jenis dari talasemia.¹⁸

Talasemia adalah penyakit yang diturunkan, dimana bila kedua orang tua penderita talasemia *trait* maka dalam setiap kehamilan ada kemungkinan sebesar 25% mereka akan mempunyai anak dengan darah yang normal, 50% kemungkinan penderita talasemia *trait*, dan 25% kemungkinan penderita talasemia mayor.

Talasemia α ditemukan terbentak dari Afrika hingga Mediterania, sedangkan Talasemia β lebih sering ditemukan pada daerah Mediterania, Timur Tengah, India, Pakistan, Asia Tenggara, Rusia Selatan, Cina, dan jarang di Afrika.^{1,2,6}

2.2.2 Klasifikasi talasemia

Talasemia α disebabkan oleh karena delesi gen yang menyebabkan berkurangnya rantai globin α (talasemia α^+) atau tidak diproduksinya sama sekali rantai globin α (talasemia α^0). Keparahan gejala klinisnya diklasifikasikan berdasarkan jumlah gen yang tidak ada atau tidak aktif yang pada keadaan normal terdapat 4 salinan gen globin α . Klasifikasi talasemia α adalah *silent carrier* talasemia α , talasemia α *trait* / minor, HbH *diseases*, dan talasemia α homozigot (*hydrops fetalis*).^{1,4,18,19}

Talasemia β disebabkan oleh tidak adanya rantai β (talasemia β^0) atau hanya sedikit rantai β yang disintesis (talasemia β^+). Talasemia β menurut sindrom klinisnya dibagi lagi menjadi talasemia β mayor /

homozigot, talasemia β minor (*trait*) / heterozigot, talasemia β intermedia, dan silent carrier talasemia β .^{1,4,18}

Talasemia β mayor ditemukan pada rata – rata satu dari empat anak dari kedua orang tua pembawa talasemia β *trait*. Hal ini dapat menyebabkan tidak adanya rantai β (talasemia β^0) atau hanya sedikit rantai β yang disintesis (talasemia β^+). Semakin banyak kelebihan rantai α , maka akan semakin memperberat keadaan eritropoiesis inefektif dan hemolisis yang berat disebabkan rantai α yang lebih berpresipitasi dalam eritroblas dan eritrosit matang.^{1,4,18}

Gambaran klinis yang dapat ditemukan pada penderita talasemia β mayor adalah anemia berat setelah 3 – 6 bulan dilahirkan, pembesaran hati dan limpa, pelebaran tulang yang disebabkan oleh hiperplasia sumsum tulang, penimbunan besi akibat transfusi berulang, osteoporosis pada pasien dengan transfuse baik, dan mudahnya terkena infeksi.^{1,4,18}

Talasemia β *trait* (minor) sering ditemukan tanpa gejala dan ditandai oleh gambaran darah yang mikrositik hipokromik (MCV dan MCH sangat rendah) tetapi hitung eritrosit sangat tinggi ($> 5,5 \times 10^{12}/L$), dan anemia ringan (hemoglobin 10-12 g/dL). Diagnosis dipastikan dengan kadar Hb A₂ yang meningkat $>3,5\%$.^{1,4,18}

Talasemia β intermedia adalah penderita talasemia yang bisa mempertahankan hemoglobin minimum ± 7 g% atau lebih tinggi tanpa mendapatkan transfusi. Talasemia β intermedia memiliki keseimbangan

sintesis rantai α dan β diantara talasemia β minor dan mayor, sehingga gejala klinisnya menyerupai talasemia β mayor dan talasemia β .^{1,4,18}

Talasemia $\delta\beta$ terjadi akibat berkurangnya atau tidak diproduksinya kedua rantai δ dan rantai β . Hal yang sama juga terjadi pada talasemia $\gamma\delta\beta$, dan talasemia $\alpha\beta$.^{1,4,18}

2.3 Transfusi darah pada talasemia

2.3.1 Definisi transfusi darah

Transfusi darah merupakan tindakan memasukan sejumlah darah ke dalam aliran darah pasien secara intravena. Biasanya komponen darah yang diberikan berupa sel darah merah, platelet, dan plasma. Sel darah merah berisi hemoglobin yang akan membawa oksigen ke jaringan dan organ tubuh diberikan dengan indikasi jika hemoglobin pasien berada dibawah 7 atau 8 g/dL, kecuali jika pasien memiliki penyakit kritis.²¹

2.3.2 Tujuan transfusi darah pada talasemia

Penderita talasemia β mayor memerlukan tranfusi darah regular untuk mempertahankan hemoglobin selalu diatas 10 g/dL. Ini biasanya memerlukan 2 – 3 unit untuk 4 – 6 minggu. Menghindari timbulnya antibodi eritrosit terhadap eritrosit yang ditransfusikan maka sebelum dilakukan transfusi, pasien harus diperiksa fenotipnya terlebih dahulu.⁴

2.3.3 Efek samping transfusi darah berulang pada talasemia

Pemberian transfusi terus-menerus dan dilakukan dalam jangka yang lama mempunyai dampak yang kurang baik bagi pasien, yaitu terjadinya penimbunan besi dalam tubuh yang berlebihan, peningkatan

absorpsi besi akibat eritropoesis yang tidak efektif dan akan memacu timbulnya *reactive oxygen spesies* (ROS) dan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel dan organ.^{5,8}

Penumpukan zat besi yang terjadi menimbulkan proses inflamasi dan pembentukan *oxidant-stress* yang merupakan prekursor dari kerusakan sel dan organ.⁸ Kerusakan sel dan organ ini biasanya dinilai dengan biomarker *plasma malondialdehyde* (suatu petanda peroksidasi lipid) dan *plasma protein carbonyl* (petanda dari oksidasi protein sirkulasi), sedangkan untuk *biomarker* inflamasi biasanya digunakan *cytokines* dan *high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)*.²²

Manusia tidak memiliki mekanisme tubuh untuk mengekskresikan kelebihan besi sehingga biasanya digunakan terapi kelasi atau obat pengikat zat besi yang berfungsi untuk mengurangi toksisitas simpanan besi dalam jaringan, mencegah organ kelebihan besi, dan memindahkan besi dari membran eritrosit.^{8,10}

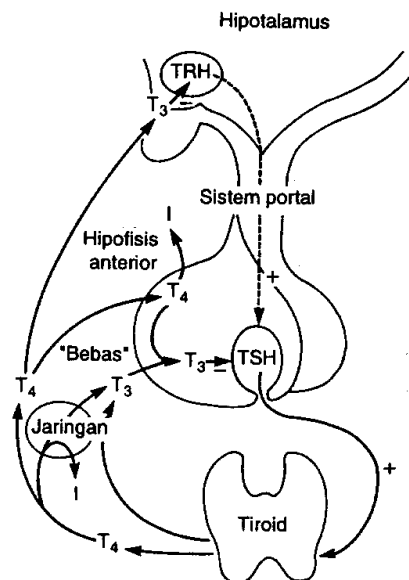
2.4 Hormon tiroid

2.4.1 Hormon tiroid fisiologis

Tiroid merupakan kelenjar endokrin terbesar di dalam tubuh manusia yang terletak di bagian depan dari leher. Kelenjar ini menghasilkan hormon tiroid berupa tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Pembentukan hormon tiroid dipengaruhi oleh mekanisme sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid. *Thyrotropin releasing hormone* (TRH) yang dihasilkan oleh hipotalamus mencapai tirotrop di hipofisis anterior melalui

sistem portal hipotalamus-hipofisis dan merangsang sintesis dan pelepasan *thyroid stimulating hormone* (TSH). Baik di hipotalamus maupun hipofisis, T3 terutama menghambat sekresi TRH dan TSH., sedangkan T4 mengalami monodeiodinasi menjadi T3 di neural dan hipofisis sebagaimana di jaringan perifer.²³

Hormon tiroid mengandung 59-65% unsur iodin. Iodin memasuki tubuh melalui makanan dan air dalam bentuk ion iodide atau iodat, dan di dalam lambung diubah menjadi iodide. Anjuran asupan iodin ialah 150 µg/hari, bila asupan dibawah 50 µg/hari, maka kelenjar ini tidak mampu untuk mempertahankan sekresi hormon yang adekuat, dan akibatnya timbul hipertrofi tiroid (goiter) dan hipotiroidisme.²⁴



Gambar 1. Mekanisme Sumbu Hipotalamus – Pituitari – Tiroid

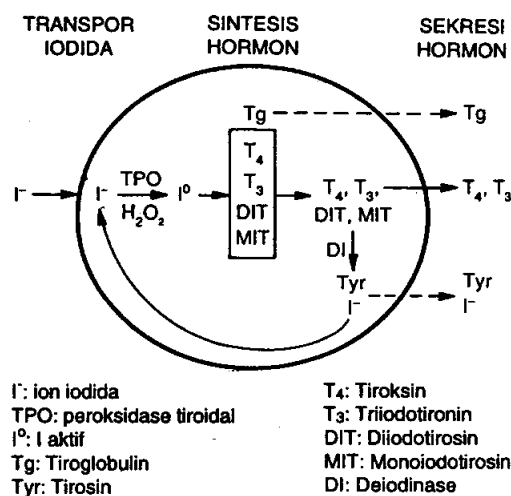
Dikutip dari : Ruswana Anwar²⁴

Kadar hormon T4 dalam sirkulasi 100% berasal dari kelenjar tiroid, tapi hanya 20% dari hormon T3 dalam sirkulasi yang merupakan

derivat dari kelenjar. Hormon T3 yang 80% terbentuk dari konversi T4 menjadi T3 di perifer.²⁵

2.4.2 Metabolisme hormon tiroid

Sintesis T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid melibatkan enam langkah yaitu : (1) *trapping of iodide* yaitu transpor aktif dari ion iodida melintasi membran basalis ke dalam sel tiroid; (2) *organification of iodine* yaitu oksidasi dari ion iodida dan penempelan ke residu tirosil dalam tiroglobulin (Tg) untuk menghasilkan iodotirosin (MIT) dan diiodotirosin (DIT); (3) *coupling* yaitu penggabungan molekul MIT dan DIT dalam tiroglobulin membentuk T4 (dua DIT) dan T3 (satu DIT dan satu MIT); (4) *proteolysis* dari tiroglobulin, dengan pelepasan dari MIT dan DIT bebas; (5) deiodinasi dari MIT di dalam sel tiroid, dengan konservasi dan penggunaan dari ion iodida yang dibebaskan, dan (6) di bawah lingkungan tertentu, deiodinasi-5' dari T4 menjadi T3 intratiroidal.^{24,26}



Gambar 2. Metabolisme Hormon Tiroid

Dikutip dari : Ruswana Anwar²⁴

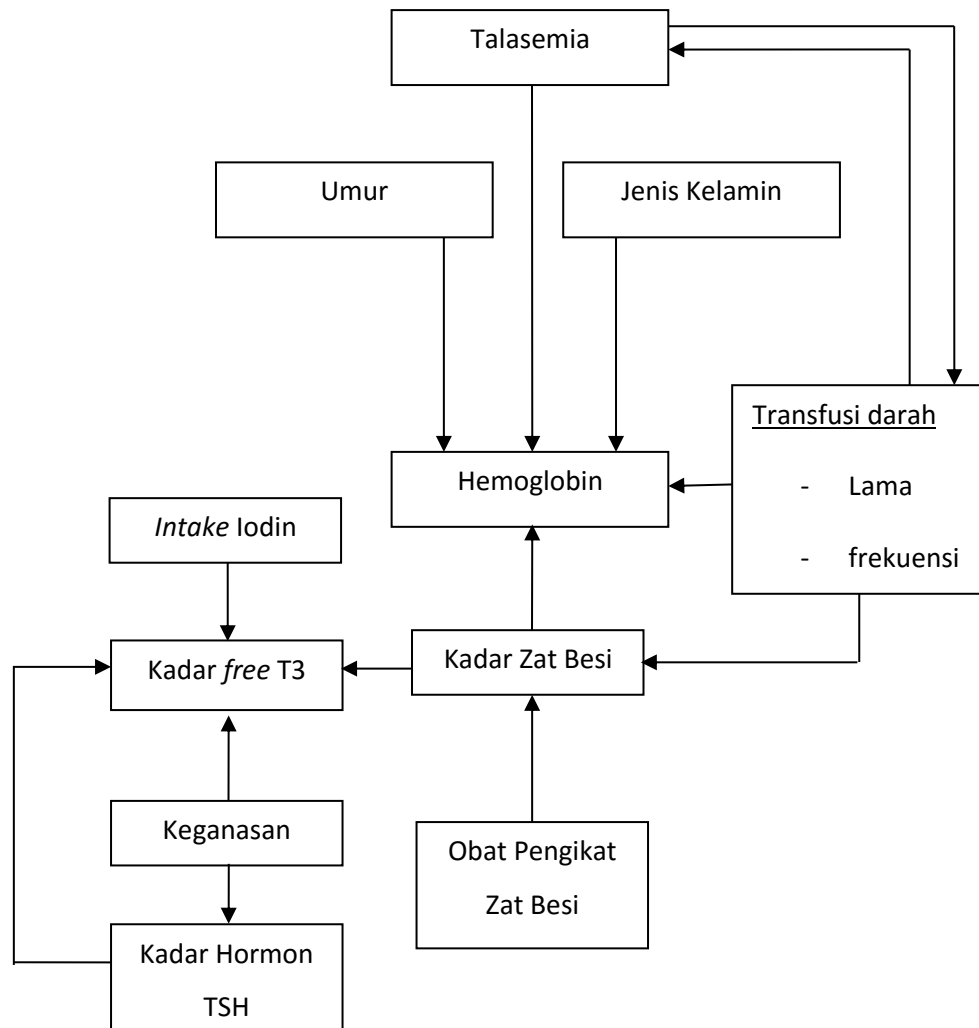
2.5 Disfungsi tiroid akibat transfusi darah berulang pada talasemia

Pengendapan besi pada organ endokrin terutama kelenjar tiroid perlu mendapat perhatian, karena apabila toksisitas besi terjadi pada kelenjar tiroid yang berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan maka pertumbuhan linier anak dapat terganggu.³

Komplikasi yang sering terjadi akibat pengendapan besi adalah *stunted growth, delayed puberty / hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism,* dan diabetes mellitus.²⁷

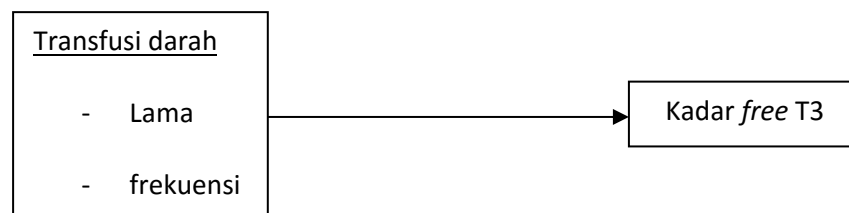
Jaringan yang mengalami hipoksia kronik dan *iron overload* memiliki efek toksik langsung ke kelenjar tiroid, dimana besi menginfiltrasi kelenjar sehingga timbul *primary hypothyroidism*.⁵ Hipotiroidism menyebabkan penurunan laju metabolisme, *fatigue*, peningkatan kadar kolesterol darah, nyeri sendi, masalah jantung, depresi, dan gangguan atensi seperti mudah lupa.⁵ Frekuensi hipotiroid yang dialami pasien talasemia tergantung kualitas manajemen dan protokol pengobatan pada daerah masing – masing.¹⁰

2.6 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.7 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Ada hubungan antara lama dan frekuensi transfusi darah terhadap kadar *free* T3 pada penderita talasemia.