

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Thalassemia*

Thalassemia merupakan kelainan genetik dimana terjadi mutasi di dalam atau di dekat gen globin yang ditandai dengan tidak ada atau berkurangnya sintesis rantai globin.^{18,19,20} Kecepatan sintesis (*rate of synthesis*) pada *thalassemia* atau kemampuan produksi rantai globin mengalami perubahan kuantitatif. Hal ini dapat menimbulkan defisiensi produksi sebagian atau menyeluruh dari rantai globin tersebut. Jenis *thalassemia* yang diderita pasien akan sesuai dengan rantai globin yang terganggu produksinya.¹⁸

Thalassemia klasik terdiri dari dua kelompok: mayor dan minor. Pengelompokan ini menggambarkan tingkat keparahan kelainan hemoglobin secara klinis. *Thalassemia* mayor (disebut juga anemia Mediterania atau Cooley's) ekuivalen dengan *thalassemia* β homozigot.²¹ *Thalassemia* mayor dapat menyebabkan anemia hemolitik yang berat, sehingga transfusi sangat diperlukan. Sedangkan pada *thalassemia* minor (bentuk heterozigot) didapati asimtomatik atau bergejala ringan.¹⁸

Sindrom *thalassemia* timbul akibat kelainan herediter dari biosintesis α atau β globin. Penurunan suplai globin menghambat produksi tetramer hemoglobin, menyebabkan hipokromia dan mikrositosis. Akumulasi yang tidak seimbang antara subunit α dan β timbul akibat sintesis dari globin yang tidak terpengaruh tetap terjadi

pada kecepatan normal. Akumulasi rantai yang tidak seimbang ini mendominasi fenotip klinis dari pasien. Tingkat keparahan secara klinis berbeda-beda tergantung rantai globin yang sintesisnya terganggu, perubahan sintesis rantai globin lain, dan pewarisan dari alel globin abnormal lainnya.¹⁹

2.1.1 *Thalassemia α*

Sebagian besar *thalassemia α* disebabkan oleh delesi lokus gen α -globin. Terdapat empat derajat kemungkinan *thalassemia α* karena terdapat empat gen α -globin, tergantung dari banyaknya jumlah gen α -globin yang hilang dari kromosom. Kemungkinan ini menimbulkan spektrum klinis yang luas, dan derajat keparahannya bergantung pada jumlah gen α -globin yang mengalami delesi. Hilangnya satu gen α -globin menyebabkan keadaan *silent carrier*.¹⁸ Kehilangan keempat gen α -globin disebut *hydrops fetalis* dan merupakan bentuk *thalassemia* yang terparah. *Hydrops fetalis* menyebabkan bayi lahir meninggal (*stillborn*) atau meninggal segera setelah dilahirkan karena darah sama sekali tidak mampu menyalurkan oksigen.^{1,18}

Hilangnya tiga gen α -globin akan menyebabkan kelebihan rantai β -globin yang akan membentuk tetramer β_4 dan γ_4 yang relatif stabil. Tetramer ini tidak terlalu merusak membran dibanding rantai α -globin yang bebas. Hal ini menyebabkan anemia hemolitik dan eritropoiesis inefektif cenderung lebih ringan pada *thalassemia α* daripada *thalassemia β*.^{18,20}

2.1.2 *Thalassemia* β

Terdapat dua tipe *thalassemia* β yang serius: *thalassemia* mayor dan *thalassemia* intermedia. Manifestasi klinis dari *thalassemia* mayor muncul setelah pasien menginjak usia dua tahun, meliputi anemia berat yang memerlukan transfusi sel darah merah (RBC) berulang. Penderita *thalassemia* mayor yang tidak menerima transfusi berulang akan menderita eritropoiesis inefektif yang akan menyebabkan gangguan pertumbuhan, pucat, jaundice, postur otot yang buruk, hepatosplenomegali, ulkus tungkai, dan perubahan postur tulang sebagai manifestasi dari hipertrofi (pemanjangan) sumsum tulang.²¹ Hal-hal tersebut dapat menyebabkan kematian dini pada pasien.⁹

Pasien *thalassemia* intermedia tidak memerlukan transfusi darah karena anemia yang diderita tidak terlalu parah dan dapat bertahan hidup lebih lama.^{1,22,23} Sindrom *thalassemia* β dapat dikelompokkan dalam dua kategori: *thalassemia* β^0 yang berkaitan dengan ketiadaan total rantai β -globin pada keadaan homozigot, dan *thalassemia* β^+ yang ditandai dengan penurunan sintesis β -globin pada keadaan homozigot. Sebagian besar mutasi penyebab *thalassemia* β terjadi akibat perubahan basa, sedangkan pada *thalassemia* α mutasi banyak disebabkan oleh delesi gen. *Thalassemia* minor merupakan bentuk *thalassemia* yang paling ringan dan bersifat subklinis. Karakteristik dari patologi *thalassemia* minor adalah anemia mikrositik hipokromik dengan jumlah eritrosit yang sedikit meningkat dan konsentrasi hemoglobin yang normal.²⁴

Terdapat dua faktor yang berperan dalam patogenesis anemia pada *thalassemia* β . Berkurangnya sintesis β -globin menyebabkan pembentukan HbA kurang memadai sehingga MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) per sel berkurang, dan sel tampak hipokromik. Kelebihan relatif rantai α -globin yang sintesisnya normal juga harus diperhatikan karena dapat membentuk komponen hemolitik. Rantai α yang tidak berpasangan dapat membentuk agregat tak larut yang mengendap di eritrosit. Badan sel ini menyebabkan eritrosit menjadi rentan terhadap fagositosis. Akibatnya terjadi kerentanan eritrosit matur terhadap destruksi prematur dan kerusakan eritroblas di dalam sumsum tulang karena badan inklusi yang merusak membran. Destruksi eritrosit intramedula (*eritropoiesis inefektif*) juga menimbulkan efek negatif lainnya, yaitu peningkatan penyerapan zat besi dalam makanan sehingga para pasien kelebihan beban zat besi.¹⁸

2.1.3 Perjalanan Penyakit

Diagnosis *thalassemia* ditegakkan melalui manifestasi klinis, pemeriksaan hematologi, pemeriksaan genetik, atau pemeriksaan prenatal.²¹ *Thalassemia* mayor memperlihatkan gejala setelah lahir seiring dengan berkurangnya sintesis Hb fetal (HbF).¹⁸ Gejala pertama muncul sebelum anak berusia dua tahun.¹ Anak yang menderita *thalassemia* akan gagal berkembang dengan normal, dan pertumbuhan hanya dapat dipertahankan dengan transfusi darah berulang. Transfusi berulang memperbaiki anemia dan mengurangi kecacatan pada tulang akibat eritropoiesis yang berlebihan namun akan menyebabkan kelebihan zat besi (*iron overload*) secara

bertahap. Dengan transfusi saja, pasien dapat bertahan hidup hingga usia 20 sampai 30 tahun. Sementara itu pada *thalassemia* minor biasanya hanya terjadi anemia hipokromik mikrositik ringan dan umumnya pasien memiliki usia harapan hidup normal.¹⁸

2.2 Transfusi berulang

Transfusi darah sangat bermanfaat untuk manajemen beberapa jenis anemia maupun untuk resusitasi pasca pendarahan akut.²⁴ Penderita *thalassemia* pada umumnya menerima transfusi setiap dua sampai empat minggu sekali.²¹ Tujuan transfusi pada pasien *thalassemia* adalah menjaga kadar Hb agar tetap stabil untuk meredam reaktivitas berlebih dari sumsum tulang.²³ Anak dengan *thalassemia* yang menerima transfusi secara rutin memiliki kadar Hb yang lebih tinggi, memiliki laju pertumbuhan yang lebih normal, dan kesehatannya lebih baik secara umum.

Transfusi darah memiliki beberapa risiko seperti *transfusion-transmitted disease*, alloimunisasi, reaksi febril, dan *iron overload* yang dapat menyebabkan kematian.^{19,25,26} Zat besi merupakan kofaktor esensial untuk aktivitas biologis dan reaksi biokimiawi, termasuk transpor oksigen melalui sel darah merah. Biasanya bioavailabilitas zat besi terbatas, namun akumulasi patologis di jaringan akibat transfusi berulang (*iron overload*) dapat memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan menimbulkan efek toksik.²⁷ Penelitian Najafipour *et al* menyatakan bahwa *iron overload* merupakan masalah yang paling sering dihadapi pasien *thalassemia*

yang rutin menerima transfusi.¹⁴ Transfusi darah tetap menjadi terapi utama untuk pasien *thalassemia* karena manfaatnya lebih besar daripada risikonya.^{25,26}

2.3 Disfungsi Tiroid

2.3.1 Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid memproduksi dua hormon yang saling berhubungan, yaitu tiroksin (T₄) dan triiodotironin (T₃). Kedua hormon ini berperan penting dalam diferensiasi sel pada masa pertumbuhan dan dalam homeostasis metabolik dan termogenik pada dewasa.¹⁹

2.3.1.1 Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

Thyroid stimulating hormone (TSH) disekresi oleh sel tirotop di hipofisis anterior, memegang peranan penting dalam kendali axis tiroid dan merupakan penanda (*marker*) paling fisiologis dari kerja hormon tiroid. *Thyroid stimulating hormone* memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi dalam menilai fungsi tiroid, karena kadar TSH berubah secara drastis apabila terdapat perubahan pada T₄ dan T₃.^{19,28}

Thyroid stimulating hormone mengatur kelenjar tiroid melalui TSH-R, sebuah reseptor yang terdiri dari tujuh pasang transmembran protein G (*G protein-coupled receptor/GCPR*). TSH-R berpasangan dengan subunit α dari G protein stimulatori (G_s α), yang mengaktifkan adenilil siklase dan menyebabkan peningkatan produksi siklik AMP.^{10,19}

Pengukuran kadar hormon tiroid yang beredar harus dilakukan apabila ditemukan abnormalitas pada kadar TSH untuk mengkonfirmasi diagnosis dari hipertiroidisme (supresi TSH) atau hipotiroidisme (elevasi TSH).^{15,29}

Umur dan jenis kelamin seseorang juga turut memegang peranan pada kadar TSH. Kadar TSH pada laki-laki cenderung lebih tinggi daripada perempuan. Kadar TSH baik pada laki-laki maupun perempuan semakin bertambah seiring bertambahnya usia. Keadaan hipotiroidisme menyebabkan kadar TSH mengalami peningkatan yang lebih signifikan pada pasien muda.³⁰

2.3.2 Hipotiroidisme

Hipotiroidisme adalah kondisi dimana kelenjar tiroid tidak mampu memproduksi hormon tiroid yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.^{9,29} Secara umum hipotiroidisme dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu hipotiroidisme primer dan sekunder.

Hipotiroidisme primer disebabkan oleh penurunan fungsi kelenjar tiroid dan interferensi produksi hormon tiroid, menyebabkan rendahnya kadar hormon tiroid yang kemudian dikompensasi oleh meningkatnya kadar TSH. Penurunan fungsi jaringan tiroid sering kali disebabkan oleh penyakit autoimun (contoh: tiroiditis Hashimoto, tiroiditis limfositik kronis), namun dapat juga disebabkan oleh riwayat keluarga dan meningkatnya titer antibodi.²⁹

Hipotiroidisme sekunder (kadar TSH rendah atau normal disertai kadar hormon tiroid rendah) sering kali disebabkan oleh disfungsi hipotalamus atau pituitari

akibat tumor, trauma, operasi dan radiasi. Defisiensi TSH muncul saat sel tirotrop tidak dapat memproduksi TSH dalam jumlah yang cukup untuk meregulasi produksi hormon tiroid. Defek hipotalamus dapat menyebabkan defisiensi TRH.²⁹

Secara umum, hipotiroidisme memperlambat laju metabolisme. Orang yang menderita hipotiroidisme akan menunjukkan tanda dan gejala seperti lemah, mudah lelah, kulit kering, mudah kedinginan, anemia ringan, penurunan kontraktilitas jantung, rambut rontok, sulit berkonsentrasi, konstipasi dan lain-lain. Pada anak-anak atau neonatus akan timbul hambatan pada pertumbuhan, hernia umbilikalis, *neonatal jaundice* dengan jangka waktu yang lebih lama, penurunan nafsu makan, serta maturasi tulang yang lambat.^{19,22,29}

2.4 Tiroid Pada *Thalassemia*

Transfusi rutin dan berulang pada penderita *thalassemia* akan menyebabkan *iron overload* yang dapat berujung pada beberapa komplikasi, termasuk beberapa komplikasi endokrin seperti disfungsi tiroid.^{16,29,31} Sampai saat ini transplantasi sumsum tulang masih dianggap sebagai satu-satunya terapi definitif untuk penderita *thalassemia*.^{32,33,34} Walaupun demikian, transplantasi sumsum tetap memiliki risiko tersendiri.³⁵

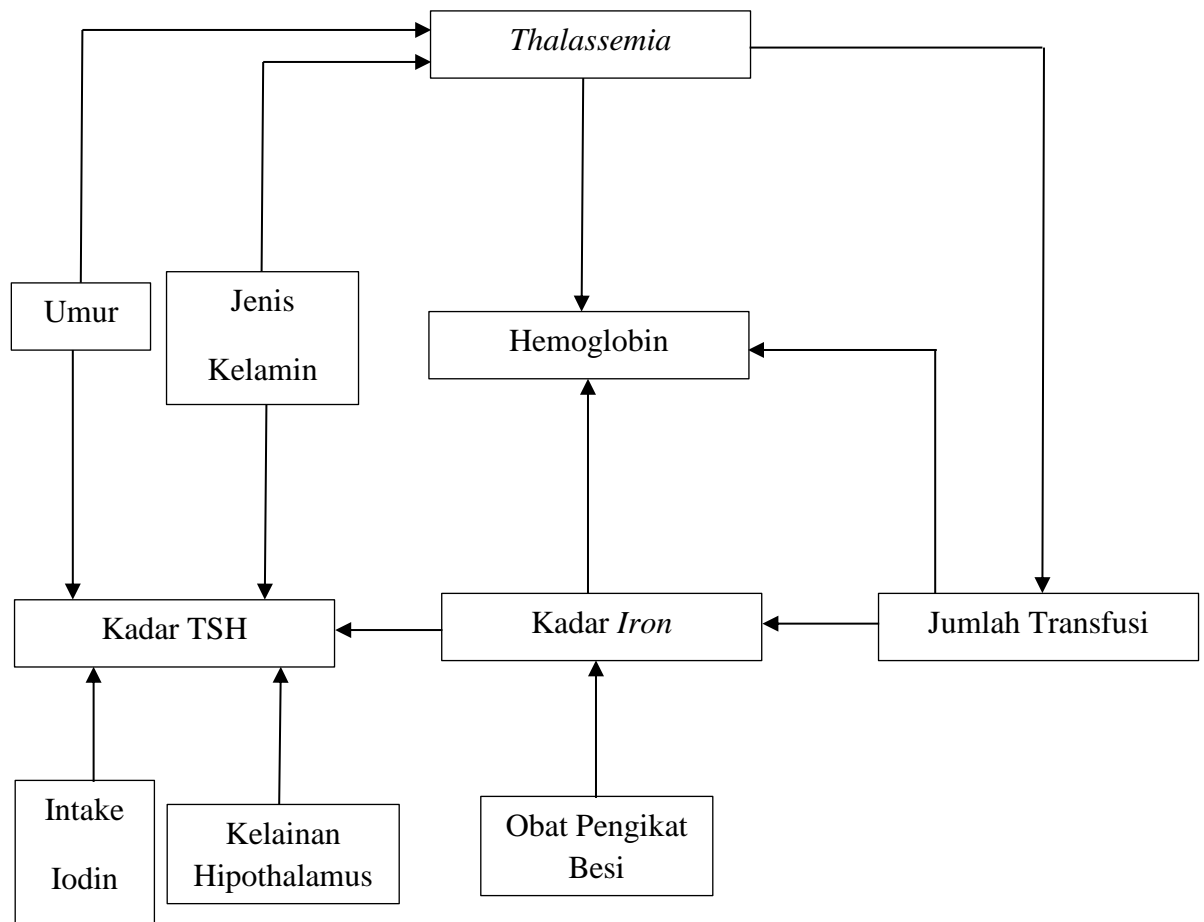
Bentuk disfungsi tiroid yang banyak terjadi pada penderita *thalassemia* adalah hipotiroidisme primer yang diakibatkan oleh abnormalitas kelenjar tiroid, dan akan menyebabkan penurunan produksi hormon tiroid.^{13,15,17} Prevalensi hipotiroidisme

menunjukkan perbedaan tergantung pada wilayah tinggal, kualitas dari manajemen penyakit, serta terapi yang diterima penderita.^{36,37}

Menurut penelitian Srivasta *et al*, disfungsi tiroid banyak ditemukan pada pasien *thalassemia* mayor yang membutuhkan transfusi rutin dan berulang.³⁸⁻⁴⁵ Biasanya disfungsi tiroid banyak ditemukan pada pasien yang berusia diatas 10 tahun terlepas dari perbedaan laju prevalensi dalam bentuk hipotiroidisme subklinis.^{36,37}

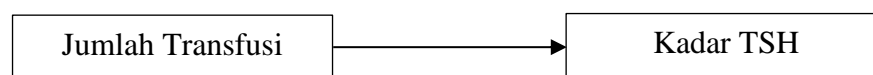
Dalam keadaan normal, *intake iron* dari makanan sesungguhnya memegang peranan penting dalam metabolisme iodin. Apabila *intake iron* tidak memadai (misalnya pada anemia defisiensi besi) maka konsentrasi hormon tiroid akan menurun, sebab *iron* merupakan salah satu mineral penting untuk metabolisme hormon tiroid. Kekurangan *intake iron* dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim *heme-dependent thyroid peroxidase* yang berperan sebagai katalisator dari sintesis hormon tiroid.⁴⁶ Namun pada pasien *thalassemia* yang menerima transfusi berulang, *iron overload* justru menghambat metabolisme hormon tiroid akibat produksi ROS yang bersifat toksik terhadap kelenjar tiroid.²⁷

2.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Terdapat hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada *thalassemia*.

