

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Thalasemia**

##### **2.1.1. Definisi**

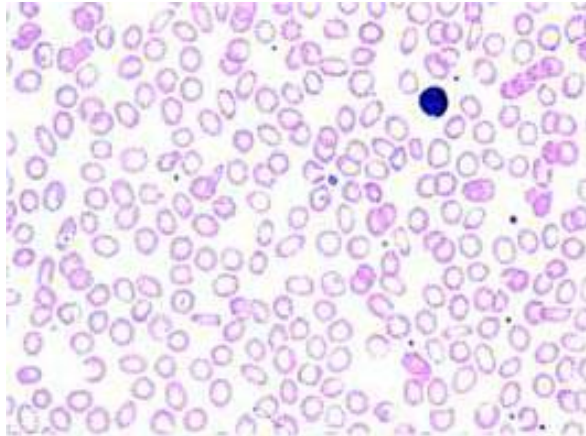
Thalasemia ialah penyakit hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif dan disebabkan oleh gangguan dari 1 atau lebih rantai globin dari hemoglobin. Gangguan rantai globin yang terjadi mengubah produksi Hb. Thalasemia pertama kali ditemukan secara klinis pada tahun 1925 oleh Dr. Thomas Cooley yang mendeskripsikan penyakit ini sebagai anemia mikrositik. Awalnya penyakit ini disebut sebagai Cooley's Anemia hingga Wipple dan Bradford menamakan penyakit ini Thalasemia. Nama thalasemia muncul dari kata *thalas* yang merupakan bahasa Yunani kuno yang berarti laut dan *anemia*.<sup>15,16</sup>

##### **2.1.2. Patofisiologi**

Hb ialah suatu molekul yang membawa dan mendistribusikan oksigen ke jaringan-jaringan tubuh yang memerlukannya. Tipe-tipe hemoglobin dalam tubuh ditentukan oleh kombinasi 4 rantai globin, yakni  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , dan  $\gamma$ . Rantai-rantai globin ini masing-masing memiliki afinitas oksigen yang berbeda. Pada dewasa, tipe-tipe hemoglobin diekspresikan sebagai A<sub>2</sub>, A, dan F (Fetal). HbA terdiri dari 2 rantai  $\alpha$  dan 2 rantai  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ), merupakan

komponen penyusun sebagian besar hemoglobin pada orang dewasa (95-98%). HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2, \delta_2$ ) merupakan komponen minor penyusun hemoglobin (kurang dari 3,3%) dan sisanya merupakan HbF ( $\alpha_2, \gamma_2$ ). Gen-gen yang terlibat pada pembentukan rantai-rantai globin ialah yakni gen-gen pada kromosom 16 dan kromosom 11. Gen-gen pada kromosom 16 berhubungan dengan subunit- $\alpha$  hemoglobin, dan gen-gen pada kromosom 11 berhubungan dengan subunit hemoglobin- $\beta, \gamma$ , dan  $\delta$ .<sup>15</sup>

Keseimbangan 4 rantai globin sangat penting untuk sintesis sel darah merah yang berfungsi normal. Thalasia dapat terjadi ketika ketidakseimbangan salah satu rantai globin muncul, umumnya rantai  $\alpha$  atau  $\beta$ . Produksi rantai  $\alpha$  yang menurun mengakibatkan berlebihnya rantai  $\gamma$  pada neonatus, dan berlebihnya rantai  $\beta$  pada anak dan dewasa. Kelebihan rantai  $\beta$  dapat membentuk badan inklusi yang sulit dilarutkan (badan Heinz) yang merusak membran sel darah merah. Thalasia- $\alpha$  cenderung lebih ringan manifestasinya dibanding thalasia- $\beta$  karena rantai  $\beta$  berlebih yang tidak berikatan menimbulkan kerusakan sel darah merah yang tidak separah pada rantai  $\alpha$  berlebih. Penurunan hemoglobinisasi yang terjadi mengakibatkan tidak efektifnya eritropoiesis di sumsum tulang yang mengakibatkan timbulnya anemia mikrositik hipokromik.<sup>15</sup>



**Gambar 1.** Contoh gambaran sel darah merah pada pasien thalasemia.<sup>15</sup>

Gambaran yang umum ditemukan pada pasien thalasemia asimtomatik ialah mikrositik hipokromik, banyak pula ditemukan sel target. Gambaran pada thalasemia yang lebih berat ialah anisositosis dan poikilositosis, mikrositik hipokromik, ovalosit, sel target, terkadang juga fragmen-fragmen eritrosit.

Menurunnya rantai globin- $\beta$  pada thalasemia- $\beta$  menyebabkan kenaikan rantai  $\alpha$  yang terakumulasi di eritrosit dan prekursor eritrosit di sumsum tulang. Destruksi prekursor eritrosit mengakibatkan eritropoiesis inefektif, meningkatkan eritropoietin, dan meningkatkan proliferasi sumsum tulang. Proliferasi sumsum tulang yang meningkat menyebabkan abnormalitas tulang yang dapat terus terjadi bila tidak diatasi dengan terapi transfusi. Anemia yang terjadi terus menerus pada thalasemia dapat menyebabkan hepatosplenomegali dan eritropoiesis ekstramedular yang berujung pada eritropoiesis yang inefektif. Derajat reduksi rantai globin ditentukan dari mutasi pada gen globin- $\beta$  di kromosom 11. Hemolisis perifer yang menyebabkan anemia lebih parah di thalasemia mayor dibanding di thalasemia intermedia. Hemolisis terjadi ketika rantai  $\alpha$  yang sulit larut memicu kerusakan membran di eritrosit.<sup>15</sup>

### 2.1.3. Klasifikasi dan Manifestasi Klinis

Klasifikasi dan manifestasi klinis thalasemia dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 2.** Karakteristik sindrom-sindrom thalasemia.<sup>15</sup>

Sindroma	Basis Molekuler	Temuan Laboratorium	Manifestasi Klinis
<b>Thalasemia-</b>			
<b><math>\alpha</math></b>			
Thalasemia- $\alpha$ <i>silent</i> <i>carrier</i>	Delesi 1 gen $\alpha$ (- $\alpha/\alpha$ ), heterozigot	Tidak ditemukan anemia dan kelainan morfologi sel darah merah, dapat ditemukan 1-2% Hb Bart's saat lahir.	Asimptomatik.
Thalasemia- $\alpha$ minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Delesi 2 gen <math>\alpha</math> (--/<math>\alpha</math>), <math>\alpha</math>-thalasemia 1 heterozigot</li> <li>Delesi 2 gen <math>\alpha</math> (-<math>\alpha</math>/<math>\alpha</math>), <math>\alpha</math>-thalasemia 2 homozigot</li> </ul>	Anemia ringan, mikrositik hipokromik, ditemukan 4-6% Hb Bart's saat lahir.	Asimptomatik.
Penyakit Hb H	Delesi 3 gen $\alpha$ (--/- $\alpha$ ) $\alpha$ -thalasemia 1/ $\alpha$ -	Anemia sedang, mikrositik	Ikterus, splenomegali,

	thalasemia 2, Hb <i>Constant Spring</i> (Hb abnormal yang disebabkan mutasi pada kodon terminasi gen $\alpha 2$ -globin, menyebabkan memanjangnya rantai globin)	Hb hipokromik, ditemukan fragmen sel darah merah, Hb Bart's terlihat saat lahir, rantai $\alpha$ memiliki kelebihan 31 asam amino.	kolelitiasis, pasien membutuhkan transfusi darah; pemberian obat antioksidan dapat mempresipitasi hemolisis.
Hb Bart's Hydrops fetalis	Delesi 4 gen $\alpha$ (---) $\alpha$ -thalasemia 1 homozigot.	Anemia berat, sel darah merah berinti (imatur).	Kematian in utero atau segera setelah lahir.

---

### Thalasemia-

#### $\beta$

Thalasemia- $\beta$ minor	<i>Point mutations</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thalasemia-<math>\beta^0</math> heterozigot (tidak adanya rantai <math>\beta</math>)</li> <li>Thalasemia-<math>\beta^+</math> heterozigot (menurunnya rantai <math>\beta</math>)</li> </ul>	Anemia ringan, mikrositik hipokromik, ditemukan kelainan morfologi sel darah merah, HbA <sub>2</sub> dan HbF umumnya meningkat.	Asimptomatik.
Thalasemia- $\beta$ intermedia	<i>Point mutations</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thalasemia-<math>\beta^0/</math></li> </ul>	Anemia sedang, mikrositik hipokromik,	Hb dijaga di kisaran 7g/dL tanpa transfusi,

---

	Thalasemia- $\beta^+$	ditemukan kelainan	spektrum gejala klinis berada di
	• Thalasemia- $HbE\beta^+$	morfologi sel darah merah, $HbA_2$ dan F meningkat, HbA menurun.	antara thalasemia- $\beta$ minor dan thalasemia mayor.
Thalasemia- $\beta$ mayor	<i>Point mutations</i> • Thalasemia- $\beta^0$ homozigot • Thalasemia- $HbE\beta^0$	Anemia berat, mikrositik hipokromik, ditemukan kelainan morfologi sel darah merah, ditemukan fragmen sel darah merah; $HbA_2$ dan F meningkat, HbA menurun.	Membutuhkan transfusi terus- menerus, dapat berujung pada penumpukan Fe yang mengakibatkan kelainan endokrin dan kerusakan organ.

#### 2.1.4. Prevalensi

Daerah-daerah dengan frekuensi thalasemia yang tinggi umumnya ialah daerah tropis maupun subtropis. Prevalensi thalasemia- $\alpha$  banyak dijumpai di populasi Asia dan Afrika. Individu dengan keturunan Mediteranian dan Afrika memiliki insidensi thalasemia- $\beta$  tertinggi. Di negara-negara Mediteranian, Timur Tengah, Asia Tengah, India, Cina Selatan, dan Amerika Selatan, banyak dijumpai prevalensi thalasemia- $\beta$ .

Frekuensi *carrier* tertinggi dijumpai di Siprus, Sardinia, dan Asia Tenggara. Prevalensi thalasemia- $\beta$  di Asia Tenggara pada tahun 2015 populasinya sebesar 0-11%, dan populasi *carrier*nya mencapai 40%. Sedangkan untuk thalasemia- $\alpha$  ialah sebesar 1-30%.<sup>2,15</sup>

Migrasi populasi dan pernikahan antar ras menyebabkan thalasemia tersebar ke seluruh dunia, termasuk ke Eropa Utara, dimana sebelumnya tidak dijumpai penderita thalasemia. Sekitar 1,5% populasi dunia merupakan *carrier* thalasemia- $\beta$ , dan 60.000 individu dengan gejala thalasemia lahir setiap tahunnya. Menurut *Thalasemia International Foundation*, pada tahun 2008 pasien thalasemia mayor yang hidup hanya 200.000 dan mendapat penanganan regular di seluruh dunia.<sup>15</sup>

#### **2.1.5. Parameter Diagnostik**

Tes yang umum digunakan untuk mengukur status Fe ialah saturasi transferrin dan ferritin. Kedua parameter ini dapat dipengaruhi berbagai faktor, seperti infeksi dan inflamasi.<sup>17</sup> Mudahnya kedua parameter tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor mendasari alasan perlunya dicari parameter lain yang lebih sedikit dipengaruhi oleh faktor-faktor ekstrinsik. Parameter yang dapat digunakan indeks eritrosit.

Indeks eritrosit (*Red blood cells indices*) merupakan bagian dari pemeriksaan eritrosit lengkap. Bagian-bagian tersebut meliputi *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH) dan *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC). MCV ialah rata-rata

volume eritrosit. MCV menurun pada anemia mikrositik seperti pada thalasemia dan anemia defisiensi besi. Peningkatan MCV dijumpai pada anemia makrositik seperti pada defisiensi asam folat. MCH ialah rata-rata kandungan hemoglobin dalam eritrosit. MCH menurun pada anemia defisiensi besi dan meningkat pada defisiensi asam folat dan anemia hemolitik. Sedangkan MCHC ialah jumlah hemoglobin per volume eritrosit. Nilai normal MCV ialah 80-94 fl pada pria dewasa dan 81-99 fl pada wanita dewasa. Nilai normal MCH ialah 27 - 31 pg pada pria dewasa dan 27-30 pg pada wanita dewasa. Nilai normal MCHC pada dewasa ialah 32-36%. Pada pasien dengan anemia mikrositik hipokromik dijumpai penurunan nilai MCV < 80 fl dan nilai MCH < 27 pg.<sup>18,19,20</sup>

Sekarang sudah dilakukan pemeriksaan baru yang kini banyak diminati, yaitu pemeriksaan retikulosit. Pemeriksaan retikulosit banyak diminati karena dengan kemajuan teknologi, dapat dilakukan pewarnaan untuk RNA. Hasil pemeriksaan menjadi lebih akurat meskipun konsentrasi retikulosit sampel rendah. Alat pemeriksaan retikulosit mampu memberi informasi mengenai parameter seperti MCVr (*Reticulocyte mean corpuscular volume*), MCHCr (*Reticulocyte mean corpuscular hemoglobin concentration*), dan CHr (*Reticulocyte hemoglobin content*).<sup>21</sup>

CHr kini banyak dipakai karena kandungan retikulosit kini dianggap konstan sepanjang masa hidup retikulosit dan eritrosit kecuali bila ada perubahan struktural yang membuat gangguan fungsional dan fragmentasi intraselular. CHr juga mencerminkan cadangan Fe yang adekuat.<sup>21</sup>



## 2.2. Non Thalasemia (Anemia Defisiensi Besi)

Anemia defisiensi besi ialah anemia yang disebabkan penurunan eritropoiesis karena rendahnya cadangan besi di dalam tubuh. Anemia defisiensi besi (ADB) dapat terjadi karena kurangnya konsumsi Fe, penurunan absorpsi Fe, peningkatan kehilangan Fe, atau peningkatan kebutuhan Fe. Hemoglobin ialah protein dengan kandungan Fe dalam jumlah terbanyak dalam tubuh. Hemoglobin banyak dijumpai dalam eritrosit, maka bila terjadi defisiensi besi dapat berujung pada anemia.

Eritrosit dan berbagai prekursornya membutuhkan Fe untuk produksi heme dan hemoglobin. Besi sendiri berperan penting dalam struktur dan fungsi hemoglobin. Sumber Fe terbanyak untuk eritropoiesis didapatkan dari transferin monofेरिक atau difेरिक dalam plasma. Anemia defisiensi besi sendiri berkaitan dengan rendahnya saturasi besi dalam transferin. Besi dimasukkan ke dalam transferin difेरिक via absorpsi intestinal, makrofag, dan hepar. Secara umum, sebelum terjadinya anemia kandungan Fe dalam tubuh akan terlebih dahulu mengalami penurunan. Keseimbangan Fe dijaga lewat pasokan makanan dan siklus hidup eritrosit. Keseimbangan Fe yang terganggu menyebabkan kandungan Hb dalam eritrosit menurun.

Perbedaan anemia defisiensi besi dengan thalasemia ialah tidak ada peningkatan eritropoiesis untuk mengimbangi hilangnya Fe. Hilangnya Fe dapat berujung pada menurunnya kandungan Hb dalam darah. Hilangnya Fe pada thalasemia diimbangi dengan peningkatan eritropoiesis. Retikulositosis

jarang dijumpai pada anemia defisiensi besi.<sup>22</sup>

Menurut penelitian global yang dilakukan oleh G. Stevens, *et al* (2013), pada tahun 2011, 496 juta wanita yang tidak hamil mengalami anemia, 32 juta wanita hamil mengalami anemia, dan 273 anak mengalami anemia. Konsentrasi Hb terendah dan kasus anemia terbanyak dijumpai di Asia Selatan, Afrika Tengah, dan Afrika Selatan.<sup>23</sup> Menurut survei yang dilakukan oleh *South East Asian Nutrition Survey* (SEANUTS) pada 2011 didapatkan bahwa 54% anak usia 6-24 bulan yang tinggal di perkotaan mengalami defisiensi Fe dan 57% anak usia 6-24 bulan di desa mengalami defisiensi Fe.<sup>24</sup>

Gejala dan tanda yang sering dijumpai pada pasien anemia defisiensi besi ialah intoleransi terhadap suhu dingin, kelelahan dan dispnea pada aktivitas fisik. Pada beberapa kasus, pada ibu hamil dapat dijumpai *restless leg syndrome* karena penurunan kadar Fe di otak. Pica, atau keinginan untuk mengonsumsi hal yang tidak biasa dikonsumsi pada orang tanpa defisiensi besi. Contoh Pica ialah geophagia, yang banyak dilaporkan pada wanita hamil dengan defisiensi besi di Afrika. Anemia defisiensi besi yang terjadi pada fase perkembangan sistem saraf pusat janin dapat menyebabkan kerusakan neurologis jangka panjang.

Pemeriksaan laboratorium pada pasien anemia defisiensi besi menunjukkan perubahan kadar beberapa parameter, seperti kadar hepcidin, kadar feritin serum, dan saturasi transferin. Kadar feritin serum  $\leq 15 \mu\text{g/L}$

merupakan kadar diagnostik terhadap anemia defisiensi besi. Saturasi transferin menurun sampai  $< 15\%$ . *Reticulocyte Hemoglobin Content* (CHr) juga mengalami penurunan pada pasien anemia defisiensi besi karena penurunan produksi Hb.<sup>22</sup>

## **2.3. Reticulocyte Hemoglobin Content**

### **2.3.1. Definisi**

*Reticulocyte Hemoglobin Content* (CHr) ialah pengukuran jumlah Hb yang ada di retikulosit. Istilah CHr sering disangkutpautkan dengan Ret-He, dimana kedua parameter ini diukur dengan dua alat yang berbeda. Ret-He diukur dengan Sysmex, dan CHr diukur dengan CELL-DYN. Namun, perlu diketahui bahwa CHr dan Ret-He sendiri ialah dua hal yang ekuivalen. Hal ini dikemukakan dalam studi yang dilakukan Brugnara, *et al* (2006) yang mengemukakan bahwa didapatkan hasil pengukuran parameter CHr dan Ret-He nilainya mendekati ekuivalen baik pada pasien anak maupun dewasa. Nilai normal pemeriksaan CHr yang umum digunakan ialah 28 – 35 pg. Berkurangnya nilai CHr dari 28 pg dapat menjadi penanda adanya defisiensi besi.<sup>25,26</sup>

### **2.3.2. Retikulosit**

Retikulosit ialah bentuk paling imatur dari sel darah merah. Retikulosit umumnya berkembang di sumsum tulang selama 1-3 hari sebelum bersirkulasi selama 1-2 hari, menjadi eritrosit matur. Retikulosit

memiliki volume yang 25% lebih besar dari eritrosit matur. Eritrosit matur tidak berinti, namun retikulosit masih memiliki RNA sisa. Seiring maturnya retikulosit, RNA sisa menghilang dan sel berkembang menjadi eritrosit matur. Kadar retikulosit seseorang dapat menggambarkan kemampuan sumsum tulang dalam melakukan eritropoiesis. Retikulositosis (peningkatan retikulosit) dapat terjadi ketika sumsum tulang harus bekerja lebih keras untuk menghasilkan sel darah merah, contohnya pada perdarahan atau hemolisis. Sedangkan retikulositopenia terjadi ketika kemampuan eritropoiesis sumsum tulang menurun. CHr sendiri berkorelasi dengan ketersediaan fungsional Fe di sumsum tulang.<sup>27</sup>

Besi digunakan untuk metabolisme Hb di sumsum tulang pada eritropoiesis yang akhirnya melepas retikulosit ke sirkulasi, dan memberi sinyal untuk aktivitas eritropoiesis 3-4 hari setelah Fe terpakai untuk membuat Hb. Atas dasar inilah CHr digunakan sebagai cerminan ketersediaan Fe selama eritropoiesis. Mast, *et al* (2008) juga mengemukakan bahwa dibanding indikator Fe lainnya, CHr paling sedikit dipengaruhi inflamasi sehingga CHr kini banyak digunakan.<sup>21</sup>

### **2.3.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi CHr**

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi CHr ialah:

#### **2.3.3.1. Hepcidin**

Hepcidin ialah hormon regulator kadar zat besi dalam tubuh.

Hepcidin disintesis dalam jumlah besar di dalam hepatosit, dimulai dari gen HAMP yang memberi kode untuk prekursor hepcidin, kemudian dipecah menjadi prohepcidin, sampai akhirnya menjadi hepcidin. Aktivitas hepcidin ditentukan oleh kemampuannya berikatan dengan ferroportin1. Ferroportin1 merupakan eksporter zat besi transmembran untuk menjadi jalan keluar zat besi dari enterosit duodenum, hepatosit maupun makrofag. Ikatan hepcidin dengan ferroportin1 menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga zat besi dapat ditranspor via ferroportin. Mekanisme ini tergantung dari cadangan zat besi dalam tubuh, bila cadangan zat besi banyak maka produksi hepcidin meningkat sehingga absorpsi zat besi dari intestinal terhambat. Sebaliknya bila zat besi sedikit maka produksi hepcidin ditekan sehingga absorpsi zat besi dari intestinal meningkat. Homeostasis zat besi dalam tubuh terjaga lewat mekanisme ini.<sup>28</sup>

Pasien thalasemia- $\beta$  umumnya dapat mengalami kelebihan zat besi, namun kadar serum hepcidin justru lebih rendah karena terjadi peningkatan eritropoiesis. Peningkatan eritropoiesis yang inefektif diduga mensekresi mediator yang menghambat produksi hepcidin. Mediator yang diduga berperan salah satunya ialah GDF-15 (*Growth and Differentiating Factor-15*). GDF-15 disekresi oleh eritroblas dalam keadaan apoptotik, dan kadarnya meningkat pada pasien thalasemia- $\beta$ . Pemberian transfusi menurunkan eritropoiesis inefektif sehingga kadar serum hepcidin meningkat, dan menyebabkan absorpsi besi dari intestinal terhambat, menyebabkan terjadinya penumpukan zat besi.<sup>29</sup>

### 2.3.3.2. Eritropoietin

Eritropoietin ialah hormon yang berfungsi untuk mendorong berjalannya eritropoiesis. Eritropoiesis pada manusia umumnya bekerja pada rerata basal yang rendah, menggantikan eritrosit yang sudah tua dengan retikulosit. Proses eritropoiesis dapat bekerja 8 kali lebih cepat pada keadaan-keadaan yang mengganggu perfusi oksigen ke jaringan. Eritropoietin sejauh ini merupakan salah satu mediator primer induksi hipoksik eritropoiesis. Pada masa fetal eritropoietin (Epo) diproduksi di hepar, namun setelah lahir 80% produksi Epo diambil alih ginjal. Hipoksia memicu sintesis eritropoietin di ginjal, yang kemudian bersirkulasi di plasma dan berikatan ke reseptor yang diekspresikan di sel progenitor erithroid, sehingga terjadi promosi viabilitas, proliferasi, dan diferensiasi terminal prekursor erithroid, sehingga terjadi peningkatan massa sel darah merah. Kemampuan sel darah merah membawa oksigen meningkat, sehingga menurunkan ekspresi Epo, begitu seterusnya.<sup>30</sup>

Pada pasien thalasemia, terjadi peningkatan produksi eritropoietin yang meningkatkan juga jumlah eritrosit dan menyebabkan hiperplasi sumsum tulang, eritropoiesis ekstramedular dengan hepatosplenomegali. Peningkatan eritropoiesis yang inefektif pada thalasemia menyebabkan pelepasan berbagai faktor seperti GDF-15, TWSG1 (*Twisted Gastrulation protein homolog 1*), HIF (*Hypoxia Inducible-Factor*), dan ERFE

(*Erythroferone*) dimana semua faktor ini menghambat hepcidin. Inhibisi hepcidin menyebabkan absorpsi zat besi intestinal meningkat, sehingga terjadi penumpukan zat besi. Kadar Fe berlebih mengganggu eritropoiesis sehingga terjadi siklus antara eritropoiesis inefektif dan peningkatan absorpsi zat besi.<sup>29</sup>

#### **2.3.3.3. Inflamasi**

Pada kondisi inflamasi, terutama inflamasi kronik dapat terjadi anemia normositik normokromik. Kadar Fe dalam serum rendah meskipun cadangan Fe adekuat. Pada anemia yang diakibatkan inflamasi kronik, sitokin-sitokin proinflamasi menekan eritropoiesis di sumsum tulang. Eritropoiesis yang menurun tidak mampu mengkompensasi eritrofagositosis oleh makrofag yang diaktifkan sitokin.<sup>17</sup>

#### **2.3.3.4. Diet**

Cadangan Fe dalam tubuh dipengaruhi oleh makanan yang dimakan. Fe ialah mineral utama pembentukan Hb. Penyerapan Fe dipercepat dengan adanya vitamin C, asam sitrat, alkohol, beta-karoten. Protein hewani juga mempercepat penyerapan Fe. Penyerapan Fe diperlambat dengan konsumsi asam fitat, contohnya pada olahan beras, dan polifenol yang dapat dijumpai pada teh dan kopi.<sup>31</sup>

#### **2.3.4. Kadar CHr pada Pasien Thalasemia**

Pada pasien thalasemia terjadi penumpukan zat besi karena

peningkatan eritropoiesis yang inefektif. Eritropoiesis inefektif memicu pelepasan berbagai faktor-faktor yang menghambat hepcidin, suatu hormon yang berperan dalam pengaturan absorpsi zat besi intestinal. Inhibisi hepcidin menyebabkan absorpsi zat besi intestinal meningkat, dan eritropoiesis inefektif menyebabkan umur-umur sel darah merah memendek. Umur sel darah merah yang memendek mengakibatkan kerja sumsum tulang meningkat. Fe pada sumsum tulang juga akan lebih banyak dipakai untuk eritropoiesis.

### **2.3.5. Kadar CHr pada Non Thalasemia**

Eritrosit dan berbagai prekursornya membutuhkan Fe untuk produksi heme dan hemoglobin. Besi berperan penting dalam struktur dan fungsi globin. Penurunan Fe menyebabkan produksi hemoglobin menurun, yang akhirnya akan menyebabkan kadar hemoglobin pada eritrosit maupun retikulosit menurun. Perbedaan antara defisiensi besi dan thalasemia ialah pada defisiensi besi tidak terjadi mekanisme peningkatan eritropoiesis untuk mengatasi kekurangan Hb pada retikulosit yang baru terbentuk, pada thalasemia mekanisme ini dijumpai untuk menjaga keseimbangan Hb.<sup>22</sup>

### **2.3.6. Pengukuran Kadar CHr**

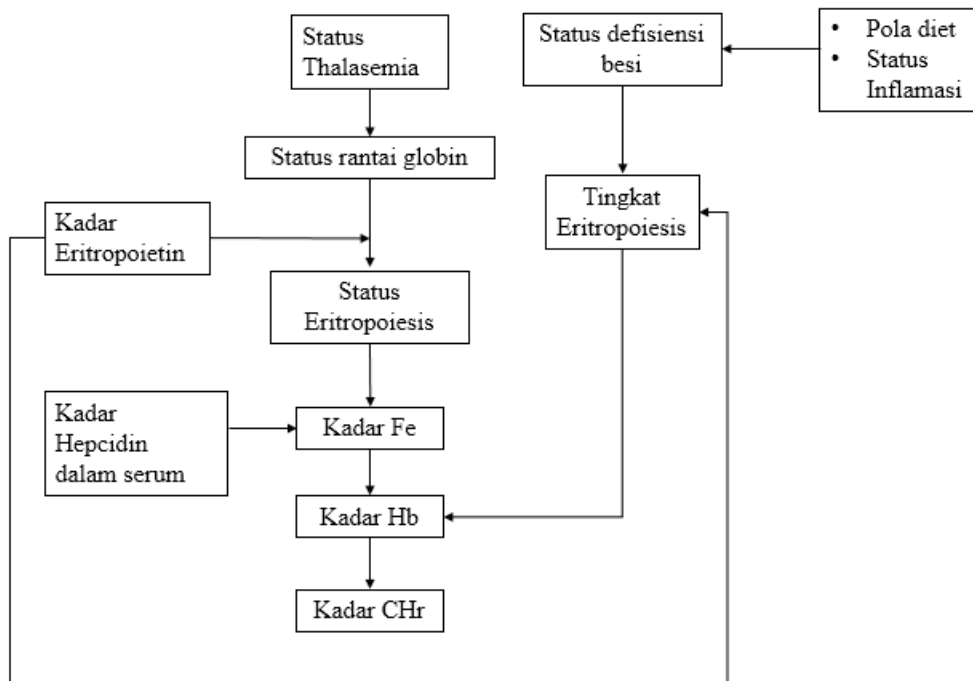
CHr diukur menggunakan metode *flowcytometry*. Hb dari retikulosit diukur sel demi sel dengan *dual angle light scatter* dan rata-ratanya dilaporkan sebagai CHr. Spesimen dikumpulkan dengan tabung yang mengandung antikoagulan EDTA (*Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*),



diambil dengan hati-hati agar tidak hemolisis. Untuk memastikan hasil pengukuran akurat, ada hal-hal yang perlu diperhatikan, seperti:

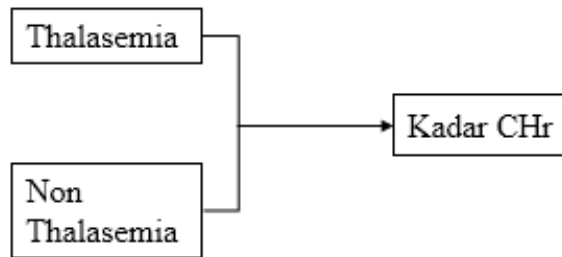
- a. Sampel dihindarkan dari heparin atau *saline*.
- b. Memakai adapter *luer* untuk memasukkan sampel ke tabung, hindari penggunaan alat suntik.
- c. Mencampur sampel dengan membolak-balikkan tabung 5 kali setelah sampel dimasukkan ke tabung.
- d. Sampel didinginkan saat transportasi, jangan dibekukan.<sup>32</sup>

#### 2.4. Kerangka Teori



**Gambar 2.** Kerangka Teori

## 2.5. Kerangka Konsep



**Gambar 3.** Kerangka Konsep

## 2.6. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar CHr pada pasien thalasemia dan non thalasemia.