

# BAB I

## PENGANTAR

### A. Latar Belakang

Sebagai negara yang sedang berkembang, masalah kesehatan utama di Indonesia adalah penyakit infeksi dan gizi buruk. Sedangkan penyakit karena kelainan genetik kurang mendapat perhatian. Sehingga masyarakat awam pun kurang mengenal penyakit-penyakit karena kelainan genetik ini (termasuk thalassemia). Hal ini menjadi salah satu faktor meningkatnya populasi penderita penyakit kelainan genetik. Tapi dengan kemajuan ilmu dan teknologi serta meningkatnya mutu pelayanan kesehatan, masyarakat mulai memperhatikan penyakit-penyakit karena kelainan genetik ini.

Thalassemia merupakan kelainan genetik tunggal nomor dua terbanyak di dunia dan menimbulkan masalah kesehatan besar di negara-negara yang terkena. Sedangkan terapi konvensional hingga kini adalah suportif berupa transfusi rutin dan pencegahan komplikasi-komplikasi yang mungkin timbul akibat penyakitnya sendiri maupun akibat transfusi. Terapi tersebut berlangsung seumur hidup, sehingga menimbulkan berbagai masalah bagi penderita maupun masyarakat yang harus menyediakan pelayanan kesehatan (Sunarto,1994).

Thalassemia pertama kali dilaporkan pada tahun 1925 dengan judul : *A series of cases splenomegaly in children, with anemia and peculiar bone changes*, oleh Cooley dan Lee. Sejak itu thalassemia banyak diteliti secara intensif dan ekstensif.

Pada mulanya thalassemia dianggap bukan penyakit hereditas, bukti bukti

genetik dilaporkan pada tahun 1936-1938 oleh beberapa peneliti. Kemudian pada tahun 1946 dan sesudahnya muncul teori bahwa thalassemia disebabkan oleh kekurangan sintesis hemoglobin dewasa (HbA) disertai menetapnya produksi hemoglobin fetal (HbF) (Sunarto,1993).

Thalassemia merupakan kelainan genetik tunggal terbanyak nomor dua setelah anemia sel sabit. Penyakit tersebut merupakan masalah kesehatan besar di negara-negara yang terletak pada sabuk tropis yang membentang mulai Mediterania, Timur Tengah, India, Asia Tenggara sampai Melanesia bagian barat (Sunarto,1993). Menurut laporan Wonke (1997), di Malaysia diperkirakan terdaftar 992 kasus thalassemia dimana 660 diantaranya menerima tranfusi darah secara teratur. Di Tehran-Iran dilaporkan populasi thalassemia berkisar antara 13.000 sampai 22.000 yang merupakan jumlah terbanyak di dunia. Dan lebih dari 5000 anak dilaporkan menderita thalassemia di India (Wonke,1997).

Pada tahun 1983 di Asia Tenggara berpenduduk 338,0 juta jiwa diperkirakan 16.121.000 jiwa mewarisi gena thalassemia- $\beta$ , sedang yang disertai dengan HbE sekitar 28.104.000 jiwa. Di Indonesia kasus thalassemia juga tidak sedikit, Wahidayat (1979) mendapatkan 220 penderita dari tahun 1961 s/d 1976. Windiastuti (1987) mencatat 183 penderita thalassemia mayor yang berkunjung ke poliklinik hematologi IKA RSCM dari tahun 1985 s/d 1986. Soebardja (1987) dari tahun 1984 s/d 1985 mencatat 32 orang penderita di RSHS Bandung. Asharto (1987) tahun 1983 menjumpai 5 penderita thalassemia, tahun 1984 14 penderita, pada tahun 1985 11 penderita di RS Saiful Anwar Malang. Loebis (1990) di RS Dr. Pringadi Medan dari tahun 1979 s/d 1989 mendapatkan 181 penderita thalassemia

Sedangkan jumlah penderita thalassemia di UPF Dr. Sardjito dari tahun 1986 s/d 1992 yaitu 86 penderita, dengan rerata 10,3 penderita. Dalam dua tahun terakhir cenderung meningkat. Jenis thalassemia mayor 69,6% dan thalassemia- $\beta$  HbE 31,4%. Pada thalassemia mayor penderita baru, terdiagnosis datang ke rumah sakit pada usia lebih muda, semakin tua usia semakin menurun, sedang pada thalassemia- $\beta$  HbE merata pada semua umur (Sumadiono,1993).

Wong (1983) memperkirakan di Indonesia dengan penduduk 154,6 juta terdapat pembawa gen thalassemia sebanyak 773.000. Beberapa penelitian di berbagai daerah di Indonesia menunjukkan pembawa bakat thalassemia- $\beta$  di Indonesia berkisar antara 5-7,8%. Kalau angka-angka tersebut dapat diandalkan sebagai dasar perhitungan, maka perkiraan kasar penderita thalassemia mayor sekitar 27.000 dan thalassemia HbE 45.000, sehingga total penderita tidak kurang dari 50.000. Di DIY dengan jumlah penduduk 3 juta akan terdapat tidak kurang dari 800 penderita sindroma thalassemia (Sunarto, 1993). Menurut WHO, pada tahun 2000 akan ditemukan lebih kurang 7% penduduk dunia akan menjadi pembawa sifat thalassemia. Berdasarkan angka tersebut, dapat diperkirakan jumlah anak penderita thalassemia mayor yang akan lahir setiap tahunnya, dan biaya yang harus dikeluarkan untuk penanggulangan setiap penderita (Marhamah,1998).

## **B. Permasalahan dan Tujuan**

Untuk penderita thalassemia yang tidak sedikit jumlahnya itu, terapi kuratif yang efektif sampai sekarang belum ada. Tetapi ada beberapa cara terapi yang dianjurkan hingga saat ini seperti transfusi rutin, pemantauan kadar besi, dan

cangkok sumsum tulang dan terapi gena. Dari semua terapi tersebut yang paling sering dilakukan yaitu tranfusi rutin, selain biayanya lebih murah juga pelaksanaannya tidak terlalu rumit. Namun disamping keuntungan dari tranfusi darah juga terdapat kerugiannya berupa efek samping dan komplikasi-komplikasi yang cukup banyak. Selain itu terapi ini harus dijalani seumur hidup, sehingga menimbulkan banyak masalah. Oleh karena itu dalam karya tulis ini akan dibahas "Dampak Tranfusi Darah Pada Thalassemia".

Karena karya tulis ini berupa tinjauan pustaka, maka tujuan penulisan karya tulis ilmiah ini adalah mengkaji dari literatur-literatur yang ada baik dalam maupun luar negeri, dalam hal dampak tranfusi pada thalassemia dan upaya pencegahan yang dapat dilakukan terhadap dampak tranfusi darah pada thalassemia, sehingga penderita thalassemia memiliki harapan hidup yang lebih lama dan lebih baik.

## C. Tinjauan Pustaka

### 1. Definisi

Thalassemia adalah merupakan sekumpulan sindroma klinik yang disebabkan oleh defek sintesis globin yang menyusun hemoglobin (Hb). Dasar molekular penyakit ini adalah kelainan gena yang menyandi sintesis rantai polipeptid globin.

Thalassemia juga merupakan salah satu bentuk anemia hemolitik kongenita.

Ada 3 golongan anemia hemolitik kongenita yaitu :

- (a). Stomatopati, yaitu kelainan stroma/kerangka eritrosit sehingga morfologi eritrosit tidak lagi seperti palem (bulat cekung di kedua sisi), melainkan berubah menjadi sferis, dinamakan sferisitosis, oval, dinamakan ovalositosis atau elips, dinamakan eliptositosis.
- (b). Enzinopati, yaitu kelainan enzim eritrosit, contohnya defisiensi G-6-PD, piruvat kinase, dan lain-lain.
- (c). Hemoglobinopati, yaitu kelainan pembentukan hemoglobin, atau lebih spesifik lagi kelainan pembentukan rantai polipeptid globin. Contohnya, pembentukan polipeptid globin yang abnormal seperti anemia sel sabit, penyakit Hb-C, Hb-D, Hb-M, dan lain-lain. Contoh lainnya, kekurangan pembentukan globin seperti thalassemia (Sunarto, 1993).

Struktur Hb secara molekuler dibagi menjadi molekul hem yang mengandung besi dan sebagian protein globin. Globin tersusun atas dua pasang rantai polipeptida dan pada setiap rantai melekat hem. Pada orang dewasa normal, Hb-A terdiri dari sepasang rantai  $\alpha$  dan sepasang rantai  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ) yang merupakan kurang lebih 98% total Hb, Hb-A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) tidak lebih dari 2%, Hb-F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) yang tidak lebih dari 3%. Pada bayi baru lahir Hb-F merupakan bagian terbesar dari hemoglobinnya (95%), kemudian pada perkembangan selanjutnya konsentrasi Hb-F akan menurun dan pada umur 1 tahun telah mencapai keadaan normal (Hassan dkk., 1985).

Selain itu terdapat juga struktur hemoglobin yang abnormal, seperti Hb-S, Hb-C, Hb-E, Hb-D, dan sebagainya. Kelainan struktur hemoglobin yang abnormal ini juga diturunkan secara genetik sama seperti thalassemia (Sunarto, 1993).

Secara molekuler thalassemia dibedakan atas :

1. Thalassemia- $\alpha$  (gangguan pembentukan rantai  $\alpha$ )
2. Thalassemia- $\beta$  (gangguan pembentukan rantai  $\beta$ )
3. Thalassemia- $\beta$ - $\delta$  (gangguan pembentukan rantai  $\beta$  dan  $\delta$  yang letak gennya diduga berdekatan)
4. Thalassemia- $\delta$  (gangguan pembentukan rantai  $\delta$ )

Secara klinis thalassemia dibagi dalam dua golongan :

1. Thalassemia mayor (bentuk homozigot), memberikan gejala klinis yang jelas
2. Thalassemia minor (bentuk heterozigot), biasanya tidak memberikan gejala klinis (Hassan dkk., 1985).

Thalassemia mayor juga dikenal dengan nama :

1. Anemia Colley
2. Thalassemia- $\beta$  mayor
3. Thalassemia- $\beta$  homozigot
4. Thalassemia homozigot
5. Anemia Mediterania (Vullo,1995)

Selain itu juga terdapat sindroma-sindroma thalassemia lain seperti :

1. Thalassemia intermedia
2. Hemoglobin Thalassemia-S
3. Hemoglobin Thalassemia C dan Thalassemia D (Nelson, 1992)

## 2. Patogenesis

Thalassemia diturunkan melalui gena resesif mengikuti hukum Mendel. Kelainan dasarnya terletak pada gena yang menyandi seintesis rantai polipeptid globin. Pada keadaan normal sintesis globin- $\alpha$  dan globin non- $\alpha$  sama banyak. Pada thalassemia, sintesis salah satu polipeptid globin itu berkurang atau tidak terjadi, sehingga timbul kekurangan pembentukan hemoglobin.

Gena yang menyandi sintesis globin- $\beta$  terdapat pada kromosom 11 dan bersifat resesif. Sindroma thalassemia akan timbul pada individu homozigot (thalassemia mayor). Manifestasi thalassemia juga akan timbul kalau terjadi interaksi gena thalassemia dengan Hb-E (penyakit thalassemia Hb-E). Kedua keadaan klinik ini disebut sindroma thalassemia. Bentuk heterozigot (thalassemia minor) bertindak sebagai penyanggah bakat (*carrier* atau *trait*) dan menunjukkan anemia ringan sekali (Hb 9-10 g%) atau tidak anemia sama sekali, hipokromi dan mikrositosis nyata (MCV<26, MCH<80).

Thalassemia yang merupakan masalah kesehatan adalah thalassemia- $\beta$  dan thalassemia- $\alpha$  karena kedua rantai globinnya adalah komponen penyusun Hb-A ( $\alpha_2\beta_2$ ) yang merupakan porsi >95% Hb total orang dewasa normal. Sedangkan kelainan pada sintesis rantai- $\gamma$  dan rantai- $\delta$  praktis tidak menimbulkan masalah klinis karena Hb-F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) dan Hb-A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) jumlahnya memang sangat sedikit.

Kecuali terjadi kekurangan pembentukan Hb (anemia), bila terjadi penurunan sintesis rantai- $\beta$ , maka banyak rantai- $\alpha$  tidak mendapat pasangan dan rantai- $\alpha$  yang berlebihan itu akan membentuk kompleks dengan protein lain.

diendapkan pada membran eritrosit dan akan menimbulkan defek membran eritrosit dengan akibat eritrosit mudah hancur di dalam sumsum tulang (*ineffective erythropoiesis*) maupun di sirkulasi, jadi umur eritrosit pendek (anemia hemolitik). Bila rantai- $\beta$  tidak terbentuk sama sekali maka timbul gejala berat dari thalassemia (dinamakan thalassemia- $\beta^0$ ), sedangkan bila masih sedikit terbentuk (misalnya sampai 25% dari normal) timbul manifestasi klinik lebih ringan (thalassemia- $\beta^+$ ) (Sunarto,1993)

Kekurangan sintesis rantai- $\alpha$  pada fetus akan menyebabkan kelebihan rantai- $\gamma$  sehingga akan terbentuk tetramer  $\gamma_4$  (Hb Bart's) sedangkan pada anak yang lebih besar atau dewasa, kekurangan rantai- $\alpha$  ini akan menyebabkan rantai- $\beta$  yang berlebihan hingga akan terbentuk tetramer  $\beta_4$  (Hb-H). Tetramer rantai- $\beta$  ini tidak terlalu merusak membran eritrosit (Hassan dkk., 1985).

Untuk mengompensasi anemia maka sumsum tulang menjadi hiperaktif, bahkan terjadi eritropoiesis ekstrasmedular. Akibatnya sumsum tulang mengalami ekspansi, trabekula tulang menjadi nyata, korteks menjadi tipis, tulang menjadi porosis dan rapuh sehingga mudah terjadi fraktura patologik.

Untuk memenuhi eritropoiesis yang berlebihan, maka resorpsi besi akan meningkat. Resorpsi yang meningkat ini ditambah dengan besi dari darah transfusi sehingga menimbulkan hemosiderosis. Ini akan mengakibatkan kerusakan organ-organ dan gangguan fungsi organ seperti jantung, hati, ginjal, organ reproduksi, kelenjar endokrin maupun eksokrin.

Kenaikan Hb-F pada thalassemia tidak sepenuhnya dapat menggantikan fungsi Hb A sebab Hb F hanya bersifat yang tinggi terhadap O<sub>2</sub> dan rendah terhadap



sulit untuk melepaskan  $O_2$  ke jaringan. Karena itu manifestasi klinik thalassemia- $\beta^0$  akan lebih berat dibandingkan hemoglobinopati lain (seperti anemia sel sabit) pada tingkat Hb yang sama (Sunarto, 1993).

### 3. Gambaran Klinis

Thalassemia memberi gambaran klinis yang amat bervariasi. Secara umum gambaran kliniknya antara lain pucat, perut buncit, hepatosplenomegali, gangguan tumbuh kembang, ikterus, fasies mongoloid, fraktur patologis, pertumbuhan alat kelamin sekunder terlambat (Sumadiono, 1993).

Thalassemia mulai menunjukkan gejala anemia pada masa bayi (kadang-kadang pada umur 3 bulan) pada waktu sintesis rantai- $\beta$  menggantikan sintesis rantai- $\gamma$ . Anak semakin pucat, dan mengalami gangguan pertumbuhan sehingga semakin nyata tampak kecil, fragil. Lama-lama perut membuncit karena splenomegali. Pada pengamatan lebih dekat tampak muka mongoloid dengan hipertelorisme, hidung pesek, pada anak agak besar mulut tongos (*rodent like mouth*), bibir atas terangkat. Splenomegali makin nyata dengan makin bertambahnya umur. Hepatomegali umumnya ada, pasca splenektomi hepatomegali selalu ada dan progresif, limfadenopati jarang terjadi.

Pada thalassemia- $\beta$  tipe berat (thalasemia- $\beta^0$ ) memberi manifestasi anemia berat (Hb dibawah 7 g%), ikterus, splenomegali yang masif yang dapat sampai menimbulkan hipersplenisme, mudah ruptur dan infark, hepatomegali umumnya ada. Anak dengan thalassemia mengalami gangguan tumbuh kembang sehingga konstitusinya fragil dengan ulser-ulserasi pada bagian-bagian yang terekspos.

Tulang menjadi porous akibat dari ekspansi eritropoesis yang sangat hiperaktif sehingga korteks menjadi tipis, substansia spongiosa menunjukkan susunan trabekular. Perubahan demikian menyebabkan tulang yang harus menyangga beban tubuh mudah fraktur. Pada tulang kepala tampak gambaran *hair on end*, korteks tipis, bahkan tak tampak, diploe tampak seperti garis-garis tegak lurus pada lengkung tengkorak seperti gambaran sikat. Kelainan-kelainan klinik tersebut menyebabkan aktivitas fisik penderita menjadi terhalang tidak seperti individu normal. Pada masa pubertas penderita akan menunjukkan hambatan pertumbuhan alat kelamin sekunder dan gangguan pematangan fungsi reproduksi. Perubahan badan menjadi cekung merupakan tanda stadium akhir, disertai pigmentasi kulit, anoreksia, anemia yang menyolok, sampai kini belum ada satu upayaupun yang dapat menolong stadium akhir tersebut (Sunarto, 1993).

Anemia pada thalassemia mayor terjadi karena 3 hal :

1. eritropoesis yang inefektif
2. hemolisis sel darah merah
3. reduksi sintesis hemoglobin

Defek primer thalassemia- $\beta$  adalah kurangnya sintesis rantai globin- $\beta$ , sehingga sintesis rantai- $\gamma$  atau Hb-F meningkat. Afinitas Hb-F terhadap oksigen tinggi, menyebabkan hipoksia jaringan yang berat dengan segala akibat dan kompensasinya (Sumadiono, 1993).

Akibat terjadinya ketidakseimbangan jumlah rantai globin- $\alpha$  dan globin- $\beta$ , dimana terdapat kelebihan rantai globin- $\alpha$  sehingga menyebabkan timbulnya mesinitasi yang mengakibatkan umur eritrosit berkurang.

kerusakan eritrosit dan aktivitas eritropoesis ekstramedular diikuti dengan hepatomegali dan splenomegali.

Lebih kurang 85,7% penderita thalassemia- $\beta$  menunjukkan status gizi buruk. Meskipun demikian masalah gizi pada penderita dapat dilihat dari dua sudut pandang. Dari sudut pandang pertama buruknya gizi dapat saja dianggap sebagai faktor yang memperburuk anemia. Tetapi sebaliknya buruknya gizi dapat pula dianggap sebagai akibat anemia yang menurunkan kesehatan penderita yang pada gilirannya juga dapat mempengaruhi status gizi. Apalagi dengan adanya splenomegali dan hepatomegali yang menimbulkan perasaan tidak nyaman di perut. Akibatnya juga nafsu makan dapat berkurang, sehingga memperburuk keadaan gizi.

Gangguan lain yang dapat dilihat yaitu pada perkembangan organ seksual sekunder. Berdasarkan kriteria Marshall dan Tunner, perkembangan organ seksual sekunder dapat normal, terlambat atau sangat lambat (Sofro, 1994).

Gejala lain yang tidak jarang terjadi adalah ulkus kronik di tungkai bawah. Penderita thalassemia juga rentan terhadap infeksi. Telah dibuktikan adanya penurunan jumlah limfosit T4 (helper) dan kenaikan T8 (supressor) sehingga rasio T4/T8 menurun. Diduga malfungsi dari leukosit polimorfonuklear juga menyebabkan penderita thalassemia mudah mengalami infeksi. Pneumokokus sering merupakan penyebab septikemia pada anak dengan thalassemia. Demikian pula infeksi streptokokus, terutama pasca splenektomi, dengan resiko komplikasi penyakit jantung reumatik atau nefritis pasca streptokokus juga sering terjadi di

Thalassemia Hb-E mempunyai gambaran klinik mirip dengan thalassemia- $\beta$  homozigot, separoh diantaranya dengan Hb kurang dari 7 g% dan selebihnya dengan manifestasi klinik lebih ringan. Pada thalassemia Hb-E ini trombosit mudah mengalami agregasi terutama pasca splenektomi sehingga menyebabkan thromboemboli khususnya di paru. Gangguan sirkulasi di paru selanjutnya menyebabkan hipoksemia.

Beberapa penderita yang telah berulang kali mendapat tranfusi dapat mengalami *hypertension-convulsion-cerebral hemorrhage syndrome*, dengan gejala yang muncul tiba-tiba dan munculnya dapat 2 minggu pasca tranfusi. Pada autopsi otak kasus demikian ditemukan ensefropatia hipertensif atau perdarahan nyata (Sunarto, 1993).

Penderita-penderita sindroma thalassemia dengan derajat menengah antara mayor dan minor dikenal dengan nama thalassemia intermedia. Pada thalassemia intermedia ini ditemukan ikterus dan splenomegali sedang serta kadar hemoglobin 7-8 g%. Tidak diperlukan tranfusi teratur untuk mencegah anemia berat, tetapi pengobatan tranfusi dapat mencegah abnormalitas tulang dan kosmetik. Meskipun tanpa tranfusi darah teratur, penderita ini mengabsorpsi sejumlah besar besi sehingga dapat terjadi hemosiderosis. Penderita-penderita ini heterogen, beberapa tampaknya homozigot, lainnya heterozigot antara gen thalassemia dengan gen

#### 4. Diagnosis

Diagnosis kasus thalassemia klasik tidak sulit. Dengan gejala klinik yang khas, pemeriksaan darah tepi rutin, pemeriksaan kadar Hb-F dan bukti pengemban bakat pada orang tua (kenaikan Hb-A<sub>2</sub>) diagnosis thalassemia amat mudah. Tapi cara ini tidak dapat dilakukan pada janin, kecuali pemeriksaan fisik tidak mungkin, proporsi Hb-F pada janin hampir 100%.

Diagnosis thalassemia ditegakkan atas dasar :

- (a). Kenaikan Hb-F dengan alkali denaturasi atau elektroforesis. Kenaikan kadar Hb-F menunjukkan thalassemia mayor atau penyakit thalassemia-HbE atau thalassemia-HbS. Pada thalassemia- $\beta^0$  Hb-F dapat merupakan 100% dari total Hb, sedang pada thalassemia- $\beta^+$  75-90%. Pada bentuk ringan dari thalassemia pada ras kulit hitam biasanya Hb-F hanya sekitar 50% dari total Hb.
- (b). Bukti trait pada kedua orang tua yaitu peningkatan Hb-A<sub>2</sub>, dengan pemeriksaan elektroforesis atau kromatografi (mikro) kolom. Kadar Hb-A<sub>2</sub> > 3,5% dari Hb total merupakan bukti trait thalassemia. Pada thalassemia  $\delta/\beta$  tidak terjadi kenaikan Hb-A<sub>2</sub>. Bila kedua orang tua menunjukkan trait thalassemia berarti anak menderita thalassemia homozigot, sedangkan bila salah satu orang tua menunjukkan Hb-A<sub>2</sub> meningkat yang menunjukkan adanya Hb-E pada elektroforesis berarti anak menderita penyakit thalassemia-HbE (Sunarto,1993).

Pada preparat apus darah tepi terdapat kelainan yang jelas, berupa anisositosis yang nyata, hipokromi, poikilositosis, bentuk sel tak karuan (*bizarre cell*) sel target (*target cells*) dan sel sabit (*sickle cells*).

(SI) meninggi dan daya ikat serum terhadap besi (IBC) menjadi rendah dapat mencapai nol.

Hemoglobin penderita mengandung kadar Hb-F yang tinggi biasanya lebih dari 30%. Kadang-kadang ditemukan pula hemoglobin patologik. Di Indonesia kira-kira 45% penderita thalassemia juga mempunyai Hb-E. Penderita penyakit thalassemia-HbE maupun thalassemia-HbS umumnya secara klinis lebih ringan daripada thalassemia mayor (Hassan dkk., 1985).

Inclusion bodies dalam eritrosit diperlihatkan dalam eritrosit dengan pengecatan methylen blue (tampak bulat, terdistribusi tak rata) atau dengan brilliant cresyl blue (tampak berukuran sama dan rata terdistribusi). Uji ini merupakan kriteria diagnostik penyakit Hb-H. Inclusion bodies juga terdapat pada thalassemia- $\beta$  pasca splenektomi.

Pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan gambaran hiperaktivitas sistem eritropoiesis. *Ferrus bodies* dan hemosiderosis dapat ditunjukkan dengan pengecatan khusus.

Hb-F mempunyai resistensi terhadap asam dan basa kuat, sifat ini dimanfaatkan untuk menentukan kadar Hb-F. Uji ini mempunyai arti penting untuk diagnostik sindroma thalassemia dan relatif sederhana.

Elektroforesis Hb memegang peran sangat penting pada diagnostik untuk mendeteksi Hb abnormal dan mudah dikerjakan pada setiap laboratorium klinik. Dengan elektroforesis Hb-A<sub>2</sub>, Hb-E dan lain-lain Hb dapat ditentukan secara

Pada pemeriksaan radiologi tulang memperlihatkan medula yang lebar, korteks tipis dan trabekula kasar. Tulang tengkorak memperlihatkan diploe dan pada anak besar kadang-kadang terlihat *brush appearance*. Sering pula ditemukan gangguan pneumatisasi rongga sinus paranasalis (Hassan dkk., 1985).

Uji saring fragilitas osmotik satu tabung dengan larutan NaCl 0,36% ternyata memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik terhadap penyaringan thalassemia  $\beta$  heterozigot yang Hb < 10 g%. Dengan uji saring fragilitas osmotik ini dapat diketahui bahwa eritrosit thalassemia  $\beta$  heterozigot lebih tahan dalam larutan NaCl 0,36% (tidak mengalami hemolisis) dibanding dengan eritrosit pada orang dewasa normal pada umumnya (Wirawan, 1997).

Kromatografi mikrokolom merupakan cara yang mudah dan memuaskan untuk menentukan Hb-A<sub>2</sub> dan Hb-E. Nilai normal adalah 1,5-3,5% dengan rerata 2,28%. Pada trait thalassemia- $\beta$  berkisar 3,6-7,8% dengan rerata 5,2%.

Uji presipitasi DCIP (*dichlorophenolindolphenol*) digunakan untuk uji saring Hb-E. Molekul Hb-E akan mengalami disosiasi dan presipitasi bila diinkubasikan dengan cat tersebut pada suhu 37° C. Timbulnya banyak endapan pada dasar tabung menunjukkan Hb-E homozigot, sedangkan kekeruhan atau endapan ringan terdapat pada Hb-E heterozigot, penyakit Hb-H dan penyakit thalassemia- $\beta$ /Hb-E. Kekeruhan juga terdapat pada defisiensi besi dan trait thalassemia (Sunarto, 1993).

Diagnosis molekular dapat mendeteksi thalassemia secara lebih tepat dan akurat. Sejak metode penggandaan DNA (*deoxyribonucleic acid*) *in vitro* dengan cara PRC (*polymerase chain reaction*) diperkenalkan oleh pakar dari kelompok Cetus pada tahun 1985 diagnosis kelainan pada thalassemia dapat dilakukan dengan cara

sangat pesat. Berpangkal pada PRC cara-cara diagnostik molekular yang praktis untuk digunakan sebagai prosedur rutin di lapangan telah banyak dikembangkan, khususnya yang berkaitan dengan substitusi basa, inersi/delesi kecil. Untuk diagnostik terhadap sampel yang berasal dari populasi dengan spektrum mutasi gena globin yang telah diketahui dapat digunakan cara langsung seperti *dot-blot* atau *reverse-dot blot hybridization*, prosedur *amplification refractory mutation system* dan *ligase chain reaction*. Sedangkan untuk sampel yang berasal dari populasi yang spektrum mutasinya belum diketahui atau sangat heterogen dipilih cara tidak langsung seperti *chemical cleavage of mismatch*, *denaturing gradient gel electrophoresis* dan *single strand conformation analysis* (Sunarto,1996).

Untuk diagnostik thalassemia minor (heterozigot, trait atau pengemban) pada preparat hapusan darah tepi ditemukan eritrosit yang mikrositik dan hipokromik dengan poikilositosis, ovalositosis dan sering dengan bintik-bintik basofilik kasar. Di temukan sel target tetapi pada umumnya tidak nyata dan tidak dianggap khas untuk thalassemia. Indeks hematologik menunjukkan nilai *mean corpuscular volume* (MCV) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) dibawah normal. Hal ini sering didiagnosis keliru dengan anemia difisiensi besi. Thalassemia minor biasanya tidak menimbulkan masalah klinik, biasanya anemia ringan, kadar Hb rata-rata 2-3 g% dibawah nilai normal sesuai umur. Walaupun tidak menimbulkan masalah klinik diagnosa trait thalassemia penting untuk genetik (Nelson, 1992).

Dalam rangka upaya pengendalian kelahiran bayi thalassemia dilakukan diagnostik prenatal. Indikasi dilakukan diagnostik prenatal yaitu : adanya riwayat kehamilan dengan *hidram fetalis* adanya keluhan ...



homozygot, kedua orang tua menderita trait thalassemia. Diagnostik prenatal ini dapat dilakukan dengan cara analisis rantai globin dan analisis DNA dengan menggunakan pemeriksaan *southern blot*, menggunakan enzim restriksi *endonuklease*, deteksi mutasi *probe oligo nukleatida sintetik*, serta teknik yang terbaru yaitu PRC atau ARMS (*amplification refractory mutation system*) (Marhamah, 1998).

## 5. Terapi

Sampai kini tidak ada terapi kuratif yang praktis. Beberapa terapi yang dilakukan antara lain tranfusi rutin yang diikuti dengan pemberian *iron chelating agent* yang efektif, obat yang memacu produksi Hb-F, cangkok sumsum tulang, terapi gena.

Tranfusi dianjurkan awal dengan target mempertahankan tingkat Hb lebih dari 11 g% (*high transfusion program*), biasanya dilakukan 2 atau 3 minggu sekali, dengan PRC (*packed red cell*). Secara ideal darah yang ditranfusikan adalah yang kompatibel penuh (semua sistem golongan darah mayor sesuai), menggunakan neocyte (eritrosit muda), bebas plasma, bebas leukosit, bebas trombosit dan penularan penyakit. Dengan kadar Hb yang cukup, berarti suplai oksigen akan tercukupi, terhindarkan deformitas tulang akibat ekspansi eritropoesis, tercapainya pertumbuhan normal dari anak, adaptasi kehidupan dan sosial normal, terhindarnya infeksi berat, hipersplernisme tercegah, terhindari resorpsi besi berlebihan dari usus dan tercapai volume normal darah.

Tranfusi berarti pula memasukkan sejumlah besi ke dalam tubuh. Untuk menghindari ataupun mengobati hemosiderosis diberikan terapi *iron chelating agent* untuk mengeluarkan besi dari tubuh. Preparat yang kini luas dipakai adalah deferoxamine (desferal) yang diberikan secara subkutan secara perlahan-lahan, dalam waktu 8 atau 10 jam tiap pemberian, 5 atau 6 malam dalam satu minggu. Dosis sangat bervariasi, 30-60 mg/kg berat badan per hari, bergantung kepada pemantauan ekskresi besi lewat urine. Pemberian vitamin C 200mg per hari untuk anak umur > 3 tahun dianjurkan untuk memperbesar efektifitas desferal.

Splenektomi dikerjakan bila limpa amat besar sehingga terjadi hipersplenisme dengan akibat kebutuhan transfusi makin meningkat, resiko ruptur limpa karena trauma dan resiko infark limpa. Splenektomi dianjurkan dikerjakan setelah penderita umur 2 tahun, untuk menghindari kerentanan terhadap infeksi pasca splenektomi.

Pada penderita thalassemia juga terdapat kekurangan relatif faktor pematangan eritrosit yaitu asam folat, karena eritropoesis yang sangat aktif. Biasanya 5 mg asam folat tiap hari sudah cukup.

Terapi terhadap infeksi harus dilakukan segera pada penderita thalassemia yang menunjukkan tanda-tanda infeksi bakterial, terutama oleh *yersinia enterocolica* dengan gejala-gejala demam dan diare. Tanpa diagnosis dan terapi memadai dapat berakibat fatal. Penderita thalassemia juga sangat rentan terhadap infeksi pneumokokus, sehingga vaksinasi pneumokokus dan meningokokus mungkin diperlukan sekali. Penderita pasca splenektomi perlu sekali mendapat profilaksi penisilin 125 mg tiap hari selama 2 tahun.

Terapi cangkok sumsum tulang tujuannya mengganti sel induk darah penderita dengan sel induk yang normal. Keberhasilan cangkok sumsum tulang lebih dari 80% dan survival 5 tahun mencapai 60%. Tetapi cangkok sumsum tulang hanya merupakan terapi individual, tidak mungkin menyelesaikan masalah seluruh penderita thalassemia. Penderita yang sembuh dari anemia berkat cangkok sumsum tulang jika mempunyai keturunan tetap akan menurunkan bakat thalassemia, karena dalam sel benih (sel telur dan spermatozoon) gena penyandi globin tetap.

Terapi stimulasi produksi Hb-F bertujuan supaya eritrosit penderita thalassemia yang mengandung Hb-F tinggi mempunyai umur lebih panjang dan dapat berfungsi mengangkut oksigen. Namun obat-obat untuk itu masih dalam penelitian.

Terapi gena (*gena therapy*) dilakukan dengan rekayasa genetik supaya dapat dipisahkan gena globin orang normal dan digandakan dengan kloning dan kemudian dipindahkan ke penderita thalassemia. Terapi demikian telah dicoba berhasil pada hewan (Sunarto, 1993).

## 6. Prognosis

Prognosis thalassemia mayor tanpa terapi buruk, rata-rata meninggal pada usia kurang dari 4 tahun, 80% meninggal pada 5 tahun pertama kehidupannya. Penderita dengan pengobatan tranfusi konvensional tanpa pemberian *iron chelating agent* mempunyai harapan hidup antara 15-20 tahun, meninggal akibat hemokromatosis karena penumpukan besi dalam tubuh.

sistem organ. Usia penderita lebih panjang dengan pemberian tranfusi disertai *iron chelating agent*.