



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Talasemia

2.1.1 Definisi, Etiologi dan Epidemiologi Talasemia

Talasemia adalah kelainan hereditas yang menyebabkan rantai globin normal dalam protein sel eritrosit rendah atau tidak ada akibat penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb) (Tesio & Bauer, 2023). Penyakit ini tidak menular, namun diwariskan. Pewarisan sifat talasemia resesif, jenis yang paling umum adalah talasemia α - dan beta-, yang disebabkan oleh kekurangan protein globin α - atau beta yang diperlukan untuk produksi molekul hemoglobin normal. Hemoglobin berfungsi sebagai komponen pembawa oksigen. Molekul hemoglobin dapat mengikat hingga empat molekul oksigen sekaligus. dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh. Hemoglobin melepaskan oksigen yang selanjutnya digunakan dalam respirasi aerobik untuk menghasilkan ATP untuk proses metabolisme. Hemoglobin terdiri dari dua protein, alfa dan beta. Jika tubuh tidak memproduksi salah satu dari kedua protein ini dalam jumlah cukup, sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan oksigen yang diangkut berkurang (Shafique *et al.*, 2023).

Pada tahun 2021, insiden talasemia global dilaporkan sebanyak 119.679 kasus, dengan jumlah total kasus mencapai 13.104.071 (Tuo *et al.*, 2024). Angka hemoglobinopati di Indonesia mencapai 3-10% dari populasi *carrier* talasemia beta dan 2,6-1% dari populasi membawa *carrier* talasemia α . Taksiran kelahiran bayi

dengan talasemia beta mayor mencapai 2500 bayi setiap tahun (Wahidiyat *et al.*, 2022).

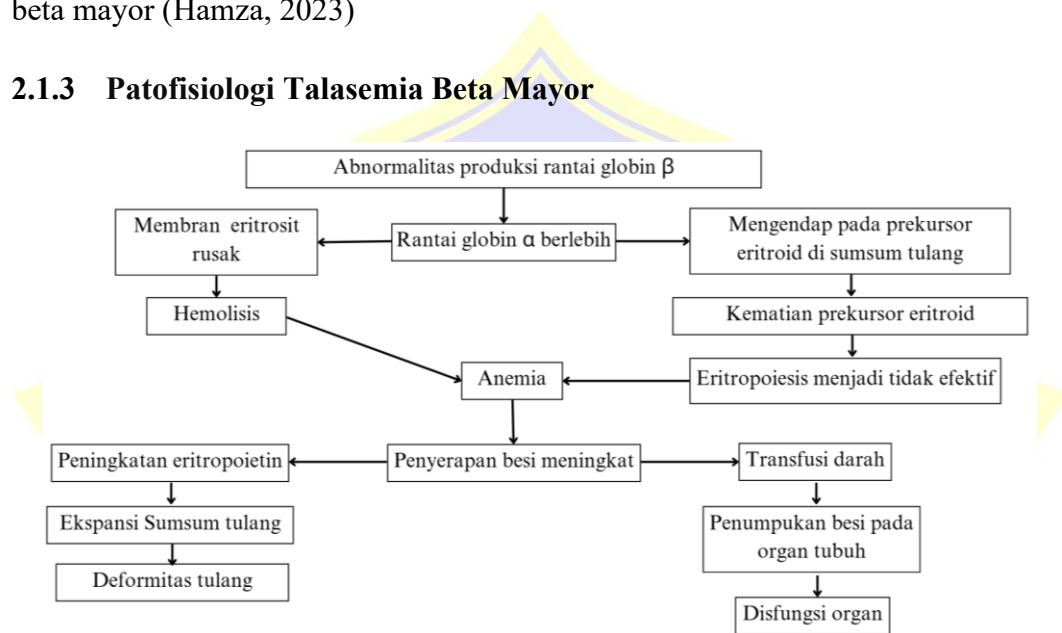
2.1.2 Klasifikasi Talasemia

Talasemia merupakan kelompok kelainan genetik pada sintesis hemoglobin yang dibedakan menjadi talasemia alfa dan talasemia beta berdasarkan jenis rantai globin yang mengalami gangguan. Secara klinis, penyakit ini dapat muncul dalam bentuk minor, intermedia, maupun mayor dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda. Talasemia alfa terjadi akibat hilangnya satu atau lebih gen yang berperan dalam pembentukan rantai alfa. Karena terdapat empat gen alfa yang berfungsi dalam produksi rantai tersebut, manifestasi penyakit sangat dipengaruhi oleh jumlah gen yang mengalami delesi. Kehilangan satu gen umumnya tidak menimbulkan gejala atau hanya menyebabkan kelainan hematologis ringan. Delesi seluruh gen alfa menyebabkan kegagalan pembentukan rantai alfa sehingga terbentuk tetramer rantai gamma yang abnormal selama kehidupan janin. Kondisi ini dikenal sebagai hidrops fetalis dan biasanya berakibat fatal. Terdapat berbagai tingkat keparahan klinis, termasuk talasemia intermedia yang pada sebagian kasus memerlukan transfusi darah, tetapi tidak secara berkala (Bajwa, 2023).

Talasemia beta disebabkan oleh mutasi pada gen globin beta yang mengganggu pembentukan rantai globin beta. Berdasarkan pola pewarisan mutasinya, talasemia beta dibagi menjadi beberapa bentuk. Mutasi heterozigot umumnya menyebabkan talasemia beta minor, yaitu kondisi ketika produksi rantai beta masih berlangsung tetapi dalam jumlah yang berkurang. Bentuk ini biasanya bersifat ringan dan sering tidak menimbulkan gejala yang bermakna. Sebaliknya, talasemia beta mayor terjadi akibat mutasi homozigot yang menyebabkan produksi

rantai beta sangat sedikit atau bahkan tidak ada sama sekali. Kekurangan rantai beta yang berat mengakibatkan anemia berat sehingga pasien memerlukan transfusi darah secara rutin sepanjang hidupnya. Di antara kedua kondisi tersebut terdapat talasemia beta intermedia, yang ditandai dengan manifestasi klinis yang bervariasi dari ringan hingga sedang dan kebutuhan transfusi yang tidak seintensif talasemia beta mayor (Hamza, 2023)

2.1.3 Patofisiologi Talasemia Beta Mayor



Gambar 2.1 Patofisiologi Talasemia Beta (Sumber: Susannah, 2022)

Penyebab kelainan pada talasemia beta yaitu berkurang atau penghapusan rantai globin beta. Kekurangan rantai globin beta menyebabkan rantai α berada dalam prekursor eritroid sehingga membentuk badan yang terikat pada rangka membran dan menyebabkan kerusakan luas karena apoptosis prekursor sel darah merah di sumsum tulang (eritropoiesis tidak efektif). Respons terhadap eritropoiesis yang tidak efektif dan anemia yaitu peningkatan pembentukan hormon eritropoietin yang dapat menghasilkan hiperplasia sumsum eritroid di lokasi meduler dan ekstrameduler dengan deformitas pada kepala, penipisan kortikal dan fraktur

patologis tulang panjang, massa jaringan eritropoietik ekstrameduler dan pembesaran limpa. (Origa, 2021).

Pasien talasemia beta mayor yang tidak diobati atau lalai dalam pengobatan dapat mengalami hambatan pertumbuhan akibat anemia dan beban metabolik yang berlebihan akibat diferensiasi eritroid. Anemia dapat menyebabkan pembesaran jantung dan gagal jantung yang progresif. Eritropoiesis, anemia, dan hipoksia pada pasien talasemia yang tidak menjalani transfusi, menurunkan produksi hepcidin, yaitu peptida asam amino yang diproduksi oleh hepatosit yang berfungsi sebagai pengaturan homeostasis zat besi (Abarca, 2021).

2.1.4 Penegakan Diagnosis dan Manifestasi Klinis Talasemia Beta Mayor

Penegakan diagnosis talasemia beta mayor dapat ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan anemia berat, pembesaran perut, ikterus, pucat, gagal tumbuh masalah gizi, diare, dan riwayat penyakit keluarga yang menderita talasemia (Canis Paloma, 2023). Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan dengan pemeriksaan apusan darah tepi, pengukuran indeks sel darah merah, hemoglobin, dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (Munkongdee *et al.*, 2020).

2.1.5 Tata laksana Talasemia Beta Mayor

Tata laksana untuk pasien talasemia beta mayor yaitu transfusi darah secara rutin, pemberian obat kelasi besi sesuai indikasi, dan tambahan nutrisi (Susanah, 2022). Transfusi darah bertujuan untuk mengurangi eritropoiesis yang tidak efektif serta mempertahankan pertumbuhan dan perkembangan pasien secara optimal. Penentuan waktu dimulainya terapi transfusi perlu disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien karena kebutuhan transfusi dapat berbeda-beda.

Secara umum, transfusi direkomendasikan pada pasien yang telah terkonfirmasi menderita talasemia beta mayor berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan laboratorium. Selain itu, transfusi juga diberikan apabila kadar hemoglobin menetap di bawah 7 g/dL pada dua kali pemeriksaan yang dilakukan dengan interval sekitar dua minggu tanpa adanya infeksi yang menyertai. Pada pasien dengan kadar hemoglobin di atas 7 g/dL, kebutuhan transfusi tetap dapat dipertimbangkan apabila terdapat manifestasi klinis seperti gangguan pertumbuhan, keterlambatan perkembangan, atau perubahan bentuk tulang yang terjadi sebagai konsekuensi penyakit talasemia. (Kemenkes, 2018). Kadar besi yang tidak tergantung transfusi dapat dilihat sebelum pelaksanaan transfusi darah setelah transfusi (*Thalassaemia International Federation, 2025*)

Transplantasi sel punca hematopoietik merupakan pengobatan dengan tujuan kuratif bagi pasien dengan talasemia yang bergantung pada transfusi tetapi penerapannya dibatasi oleh kurangnya donor yang sesuai dan penerima (Quarmyne *et al.*, 2022). Pemberian terapi kelasi besi, bertujuan untuk mengurangi kelebihan besi dengan mengikat besi yang tidak terikat transferin di plasma dan mengeluarkan besi dari tubuh. Kelasi besi terdapat tiga jenis yaitu deferoksamin, deferiprone, deferasirox (Chauhan & Zakarab, 2022). Kelasi dimulai setelah timbunan besi dalam tubuh pasien signifikan, dapat dinilai dari beberapa parameter, seperti jumlah darah yang telah ditransfusikan, kadar feritin serum, saturasi transferin, dan kadar besi hepar (Kemenkes, 2018). Pasien talasemia umumnya mengalami kekurangan nutrisi akibat proses pemecahan eritrosit yang tidak efektif, peningkatan kebutuhan nutrisi, kelebihan besi, diabetes, dan gangguan tumbuh kembang (de Sanctis *et al.*, 2021). Diet yang disarankan yaitu, tinggi kalsium, tinggi sayur, dan rendah

karbohidrat agar memaksimalkan perkembangan tulang dan mencegah timbulnya gangguan toleransi glukosa (Goldberg *et al.*, 2022).

2.1.6 Komplikasi Talasemia Beta Mayor pada Hepar

Gangguan fungsi hepar terjadi pada pasien talasemia beta mayor karena konsentrasi zat besi plasma yang tinggi dapat melebihi kapasitas pengikatan zat besi dari transferin dan menghasilkan kompleks dengan protein plasma lain serta dengan anion organik seperti sitrat. Zat besi yang tidak terikat diambil oleh hepatosit dan sel parenkim lainnya melalui transporter transferrin. Zat besi terakumulasi dalam hepatosit memicu peradangan dan kerusakan hepar sehingga kadar enzim hepar naik serta berisiko fibrosis. Hepar adalah organ utama penyimpanan zat besi dalam tubuh, jika kadar besi terlalu banyak, hepar akan menyimpan kelebihan zat besi dalam bentuk ferritin yang diatur oleh hepcidin (Farmakis *et al.*, 2022).

2.2 Hepcidin

Hepcidin adalah hormon yang disekresikan oleh hepatosit. Hepcidin berfungsi sebagai regulator negatif absorpsi besi intestin dan pelepasan oleh makrofag. Produksi hepcidin meningkat karena peradangan dan menurun karena hipoksia. Dalam keadaan inflamasi, menyebabkan hipoferemia (penurunan zat besi serum) sebagai mekanisme pertahanan tubuh melawan infeksi dengan membatasi zat besi bagi patogen. Sitokin inflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) menginduksi peningkatan sintesis hepcidin di hepar, yang kemudian menghambat pelepasan zat besi dari penyimpanan sel dan penyerapan zat besi di usus, meskipun hal ini dapat menyebabkan anemia inflamasi. Bentuk awal hepcidin adalah preprohepcidin sebagai prekursor protein, yang terdiri atas 84 residu asam amino. Setelah melalui

proses pembelahan enzimatik pada bagian terminal C, dihasilkan 64 residu asam amino prohepcidin, yang ditranspor dari sitoplasma ke dalam lumen retikulum endoplasma, diikuti pelepasan 39 residu asam amino proregion peptida oleh enzim *furin-like proprotein convertase*. Bentuk 25 residu asam amino ini merupakan hepcidin yang aktif (Nemeth & Ganz, 2023).

Struktur molekul hepcidin aktif berbentuk jembatan disulfida menghubungkan dua lengan dalam suatu konfigurasi seperti tangga. Hepcidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit. Sebagai akibat, absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepcidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal), sebaliknya sintesis hepcidin menurun ketika saturasi besi rendah. Batas normal kadar hepcidin yaitu 15-50 ng/mL (Sari *et al.*, 2024). Kadar hepcidin dapat dijadikan penanda gangguan inflamasi, imunologi, dan keganasan. Kelebihan zat besi ditandai dengan hiperabsorpsi usus dan kontrol sistemik yang tidak teratur oleh hepcidin untuk penyerapan zat besi usus (Garcia-Casal *et al.*, 2021). Pengambilan sampel hepcidin dapat dilakukan pada 7 hari setelah transfusi (Bhowmik *et al.*, 2024).

2.2.1 Mekanisme Penyerapan Besi

Zat besi diserap oleh enterosit duodenum melalui transporter logam divalen 1 setelah reduksi zat besi dari bentuk ferri menjadi ferro oleh *ferrireductase* (*Duodenal Cytochrome B*) DcytB. Zat besi sitosolik kemudian diekspor ke dalam sirkulasi melalui pengekspor zat besi ferroportin (FPN), dibantu oleh oksidase hephaestin, yang membantu pengangkutan zat besi ke transferin dengan memediasi

oksidasi zat besi. Penyerapan zat besi usus menyumbang kurang dari 10% dari kebutuhan zat besi fisiologis. Makrofag memenuhi banyak kebutuhan zat besi melalui eritrofagositosis dan daur ulang zat besi yang berasal dari hemoglobin yang dimediasi FPN. Zat besi beredar dalam plasma terikat pada sisi afinitas tinggi transferin, yang memiliki dua tempat pengikatan untuk zat besi dan mempertahankannya dalam bentuk yang larut dan tidak beracun. Transferin memiliki peran penting dalam menyalurkan zat besi ke sel target. Konsumen utama zat besi adalah eritropoiesis, yang menggunakan sekitar 20-25 mg zat besi per hari. *Transferrin Receptor 1* (TfR1) memediasi perolehan endositosis transferin diferik pada progenitor eritroid, yang mengekspresikan kadar TfR1 yang berkurang secara progresif bersamaan dengan pematangan eritroid (Vogt *et al.*, 2021).

Selama kelebihan besi, kadar hepcidin yang tinggi menyebabkan aktivitas ferroportin yang lebih rendah pada enterosit duodenum karena penumpukan kadar besi dalam enterosit. Kelebihan besi dalam enterosit meningkatkan aktivitas prolif hidrosilase yang bergantung pada oksigen dan besi, yang menargetkan faktor-faktor yang dapat diinduksi hipoksia untuk degradasi sehingga menghambat stabilisasi HIF. HIF2 α , yang merupakan pengatur penting dari transkripsi importir besi apikal DMT1, reduktase besi DCYTB, dan ferroportin menjadi tidak stabil dan terdegradasi. Ketiadaan stabilisasi HIF2 α ini menyebabkan penurunan aktivitas ferroportin akibat pengaruh hepcidin, dan akhirnya menghasilkan penurunan penyerapan besi usus selama kondisi kelebihan besi.

2.3 Kadar SGOT dan SGPT

Serum Glutamic Oxaloacetate Transaminase (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) merupakan enzim transaminase yang digunakan untuk metabolisme asam amino dalam tubuh dan ditemukan di dalam hepatosit. Setelah hepatosit mengalami cedera, enzim-enzim ini akan dilepaskan ke dalam aliran darah (Parsons, 2023). Hepar memiliki peran untuk metabolisme, pencernaan, detoksifikasi, dan pembuangan zat-zat dari tubuh. Kenaikan enzim *transaminase* disebabkan oleh iskemia hepar, hepatitis virus, dan kelainan saluran empedu (Mohamed *et al.*, 2023). Pemeriksaan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) merupakan test biokimia hepar yang spesifik untuk menilai kerusakan hepar sebagai deteksi awal cedera hepar sebelum tanda kerusakan hepar meningkat pada talasemia ayur (Akbar, 2020). Menurut *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) menetapkan bahwa parameter untuk menentukan ada atau tidaknya kerusakan hepar adalah dengan melihat kadar SGOT. SGPT juga bisa menjadi indikator yang meningkat (Rasyid *et al.*, 2020) lebih Hal yang dapat mempengaruhi SGOT dan SGPT yaitu hepatotoksisitas akibat OAT terutama menyebabkan cedera hepar yang luas dan permanen karena dapat membentuk stress oksidatif dan reaksi hipersensitivitas (Widyanti *et al.*, 2019). ARV sebagai pengobatan HIV/AIDS dapat mengganggu fungsi mitokondria di dalam sel hepar. Selain itu, menderita salah satu dari beberapa penyakit infark miokard, kolaps sirkulasi, pankreatitis akut, gagal jantung kongestif, tumor hepar, sirosis, hepatitis virus (Ujjani & Anggraini, 2018). Kadar SGOT dan SGPT yang tidak normal disebabkan karena efek toksik dan proses inflamasi sehingga menyebabkan

kematian sel hepatosit yang dimediasi oleh sekresi sitokin pro-inflamasi. Reaksi inflamasi adalah proses terkoordinasi di mana hepar merespons cedera lokal, mencoba memulihkan struktur dan fungsi hepar (Martínez-Esparza *et al.*, 2015). Konsumsi alkohol mengganggu proses metabolisme lemak di hepar, sehingga sel hepatosit tidak dapat memproses lipid secara efektif akibat dislipidemia dan akumulasi lipid untuk membentuk *lipid droplet* (LD). LD yang berlebihan rentan terhadap serangan ROS yang dihasilkan oleh metabolisme etanol, sehingga memperburuk stres oksidatif dan kerusakan hepar (Zhang *et al.*, 2021). Pada bakteri tifoid yang menyebabkan demam tifoid berkorelasi dengan kadar SGOT dan SGPT karena toksinnya memiliki afinitas yang kuat terhadap sel-sel di hepar dan kantong empedu (Kim *et al.*, 2025).

2.3.1 SGOT

Serum Glutamic Oxaloacetate Transaminase (SGOT) ditemukan di berbagai jaringan tubuh, seperti hepar, jantung, otot rangka, ginjal, dan otak. SGOT terlibat dalam metabolisme asam amino, khususnya dalam reaksi transaminasi antara aspartat dan α -ketoglutarat yang menghasilkan oksaloasetat dan glutamat. Selain itu, kadar SGOT digunakan untuk mengetahui kerusakan hepar, menyediakan oksaloasetat untuk glukoneogenesis (pembentukan glukosa dari non-karbohidrat) dan terlibat dalam siklus asam sitrat ditemukan di sitosol dan mitokondria pada organ hepar, jantung, otot rangka, ginjal, otak, dan pankreas (Martin & Friedman, 2018). Aktivitas SGOT meningkat ditemukan pada penyakit hepar disertai dengan nekrosis hepar yang luas, hepatitis yang kronis. Pemeriksaan SGOT dipengaruhi oleh enzim dan juga akan meningkat pada kelainan nekrosis otot skeletal, infark miokard dan nekrosis dari ginjal dan pankreas. Suhu, pH,

konsentrasi substrat dan inhibitor merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi pemeriksaan SGOT dan pasien yang mengkonsumsi obat-obatan, alkohol, dan aktivitas yang berlebihan juga mempengaruhi pemeriksaan. Kadar normal SGOT yaitu 5-35 U/L (Kemenkes RI, 2011).

2.3.2 SGPT

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) merupakan enzim yang berfungsi untuk konversi alanin dan α -ketoglutarat menjadi piruvat dan glutamat. yang penting untuk produksi energi. Enzim SGPT paling banyak ditemukan di sel hepatosit. SGPT lebih sensitif dan spesifik daripada SGOT untuk peradangan dan nekrosis sel hepatosit. Konsentrasi lebih rendah di jaringan jantung, ginjal, dan otot. Kadar SGPT normal pada pria adalah 29-33 U/L dan 19-25 U/L untuk wanita (Kalas *et al.*, 2021). Kondisi yang dapat meningkatkan kadar SGPT yaitu hepatitis virus akut atau kronis, hepatitis iskemik, autoimun, obat-obatan/toksin, autoimun (Kamil *et al.*, 2024)

2.4 Hubungan Hepsidin dengan Kadar SGOT dan SGPT pada Pasien Talasemia Beta Mayor

Pasien talasemia beta mayor membutuhkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi eritropoiesis yang tidak efektif. Setiap transfusi menambah zat besi ke dalam tubuh karena darah mengandung zat besi yang tidak dapat dikeluarkan secara alami. Kelebihan zat besi dapat menyebabkan penumpukan di berbagai organ, termasuk hepar. Sel hepatosit pada hepar berfungsi untuk meregulasi penyimpanan zat besi dengan adanya hormon hepcidin. Hepsidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestin Kadar Hepsidin yang rendah menunjukkan

adanya kelebihan zat besi. Hepar juga menghasilkan sebagian besar transferin, yang terletak di plasma untuk mengikat zat besi yang diserap oleh radikal bebas sehingga memicu reaksi inflamasi (Vogt *et al.*, 2021). Besi yang tidak terikat transferin disebut *Non-Transferrin Bound Iron* (NTBI), fraksi yang paling reaktif. *Labil Plasma Iron* (LPI) dianggap redoks aktif dan komponen beracun dari NTBI sehingga dapat melewati membran plasma dan diserap oleh sel. Penumpukan zat besi yang berlebihan di hepar dapat merusak organ tersebut akibat pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) melalui reaksi *Haber-Weiss* dan *Fenton*. Besi *ferri* dapat direduksi menjadi besi *ferro* yang mengakibatkan terbentuknya radikal hidroksil yang memicu kerusakan DNA dan protein, oksidasi rantai samping asam amino, dan peroksidasi fosfolipid. (Yusuf *et al.*, 2023). Ketika jaringan hepar rusak, sel-sel hepar akan melepaskan enzim ke dalam aliran darah, yang menyebabkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT (Faranoush *et al.*, 2023).