



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Thalassemia*

2.1.1 Definisi *Thalassemia*

Thalassemia adalah kelompok kelainan hematologik diturunkan akibat defek sintesis satu atau lebih rantai globin. *Thalassemia alfa* disebabkan kurangnya atau tidak adanya sintesis rantai globin alfa dan *thalassemia beta* disebabkan oleh kurang atau tidak adanya sintesis rantai globin *beta* (Arifputera *et al*, 2014). Jika tubuh tidak memproduksi salah satu dari kedua protein ini dalam jumlah yang cukup, sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan tidak dapat membawa oksigen, hal ini menyebabkan anemia yang dimulai sejak masa anak-anak dan berlangsung sepanjang hidup (Bajwa & Basit, 2023).

2.1.2 Klasifikasi *Thalassemia*

Thalassemia mayor terjadi karena gen hemoglobin pada 2 alel kromosom mengalami kelainan. Pasien membutuhkan transfusi darah sejak tahun pertama pertumbuhan pada rentang usia 6-24 bulan dan berlanjut sampai seumur hidupnya. Rutinitas transfusi *thalassemia mayor* berkisar antara 2 sampai 4 minggu sekali. *Thalassemia intermedia* merupakan hasil dari pewarisan dua alel mutan dari kedua orang tua. Namun, perbedaannya terletak pada jenis mutasi yang terjadi. Jika pada *thalassemia mayor* kedua alel mutan bersifat berat, maka pada *thalassemia intermedia*, kombinasi mutasi dapat berupa berat-ringan atau ringan-ringan (Rujito, 2019). *Thalassemia minor* sering disebut sebagai *carrier thalassemia*, hal ini

dikarenakan individu yang memilikinya hanya membawa gen mutan *thalassemia* tanpa menunjukkan gejala klinis sepanjang hidup (Bajwa & Basit, 2023).

2.1.3 Tatalaksana

2.1.3.1 Tranfusi Darah

Transfusi darah perlu dilakukan secara rutin agar penderita *thalassemia* dapat menjaga kadar hemoglobin mereka. Darah memiliki peran vital dalam menjalankan fungsi sistemik tubuh, yaitu sebagai sarana transportasi yang mengandung berbagai komponen penting. Pada pasien dengan *thalassemia beta* major, tubuh tidak dapat memproduksi hemoglobin dalam bentuk normal, yang mengakibatkan gangguan dalam transportasi komponen-komponen yang diperlukan oleh organ tubuh untuk mendukung fungsi pertumbuhan dan perkembangan (Ladyani *et al*, 2020).

2.1.3.2 Terapi *Khelasi*

Terapi *khelasi* besi bertujuan untuk *detoksifikasi* kelebihan besi yaitu mengikat besi yang tidak terikat transferin di plasma dan mengeluarkan zat besi dari tubuh. *Khelasi* dimulai setelah timbunan besi dalam tubuh pasien signifikan, yang dapat dinilai dari beberapa parameter seperti jumlah darah yang telah ditransfusikan, kadar feritin serum, saturasi transferin, dan kadar besi hati/ liver iron concentration (Kemenkes. 2018).

2.1.4 Komplikasi

Transfusi berulang dapat menyebabkan terjadinya infeksi, reaksi imun, dan yang terpenting kelebihan zat besi. Penumpukan zat besi pada organ vital, melalui pembentukan ROS yang memicu terjadinya stress oksidatif yang merusak berbagai jaringan merupakan penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas (Fibach and

Rachmilewitz, 2017). Organ-organ yang terdampak akibat penumpukan zat besi antara lain adalah hati, kardiovaskular, kelenjar endokrin dan ginjal. Kerusakan ginjal pada pasien *thalassemia beta mayor* dapat terjadi karena anemia kronis, hipoksia, stress oksidatif akibat kelebihan zat besi, disfungsi tubular, dan efek samping terapi *khelasi* besi (Demosthenous *et al.*, 2019). Gangguan fungsi glomerulus dan tubulus pada pasien *thalassemia beta* ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan albumin dalam serum, penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), serta peningkatan kadar asam urat dan fosfat. Kelebihan zat besi, anemia, dan hipoksia kronis diduga menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap kelainan ginjal pada penderita *thalassemia beta mayor*. Ginjal sendiri memiliki *reseptor* ferritin, sehingga ferritin dapat terakumulasi dalam jaringan ginjal. Pada tubulus proksimal, besi dapat terlepas dari transferin, yang kemudian memicu produksi *reactive oxygen species*, menyebabkan kerusakan pada brush border membran tubulus ginjal yang kemudian berpotensi memicu produksi ROS dan menyebabkan kerusakan pada sel ginjal (Daud, 2020).

2.1 *Hepcidin*

Hepcidin adalah hormon peptida yang diproduksi di hati dan berfungsi sebagai pengatur utama homeostasis besi dalam tubuh. Ketika kadar besi dalam darah tinggi, terdapat inflamasi, atau kadar oksigen menurun, produksi *hepcidin* akan meningkat. *Hepcidin* mengontrol kadar besi dalam plasma dan distribusinya ke berbagai jaringan dengan cara menghambat penyerapan besi di usus, pelepasan besi dari makrofag, serta mobilisasi besi dari hati. *Hepcidin* bekerja dengan mengikat ferroportin, mengurangi fungsinya, serta menghilangkan ferroportin dari

permukaan sel. Penurunan aktivitas ferroportin menyebabkan penurunan pelepasan besi ke dalam sirkulasi. Selain itu, *hepcidin* juga dapat mengatur eksresi besi melalui pengelupasan enterosit beserta ferritin di dalamnya, yang memungkinkan besi dikeluarkan dari tubuh melalui feses. Sebaliknya, apabila kadar *hepcidin* rendah, ferroportin akan berfungsi dengan baik, memungkinkan Fe^{2+} dilepaskan dari enterosit, kemudian dioksidasi menjadi Fe^{3+} untuk berikatan dengan protein transferin dalam sirkulasi. Pada anemia penyakit kronis yang ditandai dengan inflamasi tinggi, besi akan lebih banyak terakumulasi dalam sel dalam bentuk ferritin. Besi dalam sirkulasi berikatan dengan protein transferin yang berfungsi untuk mengangkut besi ke dalam sel, mencegah pembentukan *reactive oxygen species*, serta memfasilitasi penyerapan besi.

Transferin memiliki dua jenis reseptor, yaitu TfR1 dan TfR2, yang berada pada membran eritroblas. Konsentrasi plasma TfR digunakan sebagai indikator sensitif untuk menilai kadar besi dalam darah dan jaringan. Regulasi sintesis reseptor transferin dan ferritin dipengaruhi oleh status besi dalam tubuh. Pada kondisi tubuh yang cukup besi, ikatan antara IRE-BP dengan mRNA ferritin dan reseptor transferin menurun, yang mengarah pada peningkatan sintesis ferritin untuk menyimpan besi dan penurunan sintesis reseptor transferin. Sebaliknya, pada defisiensi besi, ikatan IRE-BP meningkat, yang menyebabkan peningkatan sintesis reseptor transferin untuk meningkatkan penyerapan besi dan penurunan sintesis ferritin (Wibowo *et al*, 2021).

2.2 Fungsi Ginjal

Ginjal memiliki banyak fungsi, beberapa fungsi ginjal antara lain adalah filtrasi glomerulus, darah yang masuk ke ginjal melalui arteri renalis akan mengalir ke glomerulus. Tekanan darah mendorong filtrasi plasma darah melalui kapiler glomerulus ke kapsula bowman dan membentuk filtrat glomerulus (pre-urine). Filtrat mengandung air, ion, glukosa, asam amino, dan zat sisa, tetapi tidak mengandung protein besar atau sel darah. Reabsorpsi tubulus, sebagian besar zat berguna dalam filtrat glomerulus diserap kembali ke darah melalui tubulus proksimal, lengkung henle, dan tubulus distal. Air, ion natrium (Na^+), glukosa, dan asam amino diambil kembali ke darah untuk menjaga keseimbangan tubuh. Sekresi tubulus, zat-zat seperti ion hidrogen (H^+), kalium (K^+), dan obat-obatan tertentu dikeluarkan ke dalam filtrat melalui tubulus ginjal. Proses ini membantu mengatur pH darah dan mengeluarkan zat toksik dari tubuh. Ekskresi urine, urine yang terbentuk mengalir melalui tubulus kolektivus ke pelvis renalis, lalu ke ureter, kandung kemih, dan akhirnya keluar melalui uretra (Sherwood, 2018).

Selain itu ginjal dapat memproduksi eritropoietin (Epo), eritropoietin adalah hormon glikoprotein dengan berat molekul 30,4 kDa. Hormon ini terdiri dari satu rantai asam amino dengan 165 residu yang terikat pada empat glikan (Yanuartono *et al.*, 2019). Hormon glikoprotein yang berperan utama dalam regulasi produksi eritrosit sebagai respons terhadap penurunan oksigenasi jaringan. Eritropoietin diproduksi terutama di ginjal dan sebagian kecil di hati, dengan efek yang dimediasi oleh reseptor eritropoietin (EpoR). Aktivasi reseptor ini memicu jalur pensinyalan intraseluler, seperti JAK2, STAT, Ras/MAPK, dan PI3-K, yang berperan dalam proliferasi sel dan pencegahan apoptosis. Pada kondisi hipoksia berat, produksi

eritropoetin dapat meningkat hingga seribu kali lipat. Hormon ini kemudian beredar dalam darah dan mengikat reseptor spesifik di sel-sel progenitor eritroid, yang merangsang viabilitas, proliferasi, dan diferensiasi prekursor eritroid, sehingga meningkatkan jumlah sel darah merah. Peningkatan kapasitas oksigen dalam darah yang terjadi juga meningkatkan tekanan oksigen pada jaringan, yang berfungsi sebagai mekanisme umpan balik negatif terhadap produksi Epo (Prenggono, 2015).

Ginjal juga memiliki mekanisme dalam mengatur tekanan darah melalui aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang dimulai dengan sekresi renin yang dilepaskan oleh sel juxtaglomerular di ginjal sebagai respons terhadap tekanan darah rendah, penurunan kadar natrium di tubulus ginjal, atau aktivasi sistem saraf simpatis (Dalal *et al.*, 2023). Renin kemudian mengubah angiotensinogen, yang diproduksi oleh hati, menjadi angiotensin I. Enzim *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang terdapat di paru-paru selanjutnya mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, yang memiliki efek kuat untuk meningkatkan tekanan darah. Angiotensin II bekerja dengan cara menyebabkan vasokonstriksi, yaitu penyempitan pembuluh darah, yang meningkatkan tekanan darah. Selain itu, angiotensin II juga merangsang pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal, yang meningkatkan retensi natrium dan air di ginjal, sehingga volume darah bertambah. Selain itu, angiotensin II juga merangsang pelepasan hormon antidiuretik (ADH) dari hipotalamus, yang meningkatkan reabsorpsi air di ginjal. Efek keseluruhan dari proses ini adalah peningkatan tekanan darah dan volume darah untuk mengembalikan keseimbangan tubuh (Fountain *et al.*, 2023).

2.3 Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin yang disintesis di hati dan sebagian besar terdapat pada otot rangka. Di dalam otot, kreatin akan berikatan secara reversibel dengan fosfat membentuk fosfokreatin, yang berfungsi sebagai cadangan energi, sedangkan sebagian kecil kreatin akan berubah secara irreversibel menjadi kreatinin yang tidak lagi memiliki fungsi fisiologis dan hanya beredar dalam darah untuk kemudian diekskresikan melalui ginjal (Annisak, 2017). Kreatinin merupakan hasil metabolis dari kreatin dan fosfokreatinin. Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan di reabsorpsi di tubular. Proses awal biosintesis kreatinin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Kreatinin adalah produk akhir dari metabolis yang dikeluarkan melalui ginjal. Konsentrasi kreatinin yang di dalam serum dan urine merupakan petunjuk penting terhadap kerusakan ginjal (Sulistiyarti, 2011).

Pemeriksaan kreatinin dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti reaksi jaffe, metode kinetik, dan *enzymatic colorimetric test*, dengan *enzymatic colorimetric test* dianggap sebagai gold standard karena sensitivitasnya tinggi, hasil lebih akurat, dan minim interferensi (Tuaputimain *et al.*, 2020). Penelitian menunjukkan bahwa kadar kreatinin dalam darah dapat meningkat akibat aktivitas fisik berat, massa otot yang besar, maupun faktor gaya hidup (Febrianti *et al.*, 2023). Secara keseluruhan, pemeriksaan kreatinin memiliki peran penting dalam mendeteksi penurunan fungsi ginjal sejak dini serta dalam pemantauan pasien yang berisiko mengalami penyakit ginjal kronis (Sulistiyarti *et al.*, 2011).

2.4 Hubungan *Hepcidin* dengan Kreatinin

Thalassemia merupakan suatu kelainan darah yang menyebabkan tidak terbentuknya rantai globin (Arifputera *et al*, 2014). Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya gangguan transportasi oksigen akibat HB yang tidak adekuat. Kondisi anemia ini akan menyebabkan tubuh menjalankan proses eritropoiesis, eritropoiesis akan menjadi umpan balik negatif terhadap pelepasan *hepcidin* pada hati sehingga tubuh akan secara terus menerus menyerap zat besi, eritropoiesis yang terjadi pada pasien *thalassemia* tidak efektif karena pasien *thalassemia* mengalami kelainan pada rantai globin, bukan kekurangan zat besi. Sehingga tubuh akan terus-menerus mendapatkan zat besi.

Pada penderita *thalassemia mayor*, pasien harus melakukan tranfusi darah seumur hidup (Bajwa & Basit, 2023). Tranfusi darah dapat menyebabkan adanya penumpukan zat besi di dalam tubuh (Fibach and Rachmilewitz, 2017). Kelebihan zat besi pada penderita *thalassemia* menyebabkan terbentuknya *reactive oxygen species* (Demosthenous *et al.*, 2019), dan akan memicu terjadinya stress oksidatif melalui produksi radikal bebas, yang merusak berbagai jaringan, termasuk ginjal (Fibach and Rachmilewitz, 2017). Peningkatan kadar kreatinin menandakan adanya gangguan fungsi pada ginjal (Daud, 2020).