

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia adalah kelainan darah berupa anemia hipokromik mikrositik hereditas dengan berbagai derajat keparahan.¹ Thalassemia ditandai dengan tidak ada atau berkurangnya sintesis rantai globin sehingga terjadi ketidakseimbangan dalam pembentukan hemoglobin. Akibat dari pembentukan hemoglobin yang terganggu, gambaran apusan darah tepi sel darah merah pada thalassemia menunjukkan anemia hipokromik mikrositik. Thalassemia diturunkan secara resesif atau ko-dominan menurut hukum Mendel. Thalassemia sebagai kelainan hematologi hereditas paling umum pada bayi dan anak-anak yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal terbanyak didunia.^{2,3} Menurut defek yang terjadi pada rantai globinnya, thalassemia dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu thalassemia alfa bila terjadi defek pada rantai globin alfa dan thalassemia beta bila terjadi defek pada rantai globin beta.⁴ Thalassemia beta merupakan jenis thalassemia yang lebih banyak dibandingkan dengan thalassemia alfa.⁵

Klasifikasi thalassemia secara klinis dibagi berdasarkan derajat keparahannya yaitu thalassemia mayor yang memerlukan transfusi darah seumur hidup, thalassemia intermedia yang kadang membutuhkan transfusi darah, dan thalassemia minor/pembawa sifat yang biasanya tanpa gejala.⁴

Gejala yang timbul pada thalassemia mayor antara lain tampak pucat karena anemia berat akibat pembentukan hemoglobin yang terganggu, perut membesar akibat hepatosplenomegali karena destruksi eritrosit yang berlebihan, perubahan bentuk tulang wajah (*facies Cooley*) oleh karena terjadi hiperplasia eritroid, gangguan pertumbuhan / pendek, gizi kurang, pubertas terlambat, hiperpigmentasi serta osteoporosis.^{3,6}

Pasien dengan thalassemia beta mayor biasanya memiliki harapan hidup yang singkat dan jarang mencapai usia dewasa bila tidak diobati dengan seharusnya.⁷ Sebagian besar pasien dengan thalassemia mayor biasanya meninggal di bawah usia

5 tahun, dan rata-rata harapan hidup pasien yang menderita thalassemia adalah sekitar 30 tahun.⁸ Oleh karena itu mereka harus diberikan transfusi darah dan obat kelasi besi seumur hidup dan jika memungkinkan dilakukan transplantasi sumsum tulang pada usia dini sebagai terapi definitif pada pasien yang memiliki donor histokompatibel agar bisa disembuhkan. Tindakan tersebut dilakukan sebelum terjadi kerusakan organ akibat kelebihan zat besi. Transfusi darah berulang menyebabkan kelebihan zat besi, aloimunisasi dan kemungkinan bisa terjadi penularan infeksi. Oleh sebab itu, transfusi darah harus diberikan bersama dengan obat kelasi besi untuk mengeluarkan zat besi yang berlebih.⁷

Di tahun 2010, sekitar 1,5 % penduduk dunia tercatat membawa gen thalassemia beta dari setiap 80-90 juta populasi, dan diperkirakan sekitar 50% dari mereka berada di Asia Tenggara, Mediterania, Timur Tengah, Eropa Barat Daya, dan Afrika Tengah. Sekitar 60.000 dari penderita thalassemia mayor lahir setiap tahun di dunia terutama di negara berkembang.⁹ Program pencegahan thalassemia di negara maju telah berhasil mengurangi jumlah pasien thalassemia melalui deteksi dini pembawa sifat thalassemia, konseling genetik dan diagnostik prenatal.¹⁰

Di Indonesia, prevalensi pembawa gen thalassemia sekitar 3,8% dan prevalensi penderita thalassemia mayor 0,1% atau 1‰.¹¹ Menurut Riskesdas 2007, terdapat 8 provinsi dengan prevalensi thalassemia mayor lebih tinggi dari prevalensi nasional, diantaranya terdapat provinsi Aceh (13,4‰), DKI Jakarta (12,3‰), Sumatera Selatan (5,4‰), Gorontalo (3,1‰), Kepulauan Riau (3,0‰), Nusa Tenggara Barat (2,6‰), Maluku (1,9‰), dan Papua Barat (2,2‰).¹²

Berdasarkan data dari Yayasan Thalassemia Indonesia/Perhimpunan Orangtua Penderita Thalassemia di Indonesia (YTI/POPTI) diketahui telah terjadi peningkatan jumlah penderita thalassemia pada tahun 2012 dari 4.896 penderita thalassemia mayor menjadi 9.028 penderita pada tahun 2018. Namun menurut data dari Kementerian Kesehatan pada tahun 2019 terdapat lebih dari 10.531 pasien thalassemia mayor di Indonesia dan mereka memperkirakan 2.500 bayi akan lahir dengan thalassemia mayor setiap tahunnya di Indonesia.¹³

Data dari POPTI Jawa Barat, menyebutkan bahwa jumlah penderita thalassemia pada tahun 2018 di provinsi Jawa Barat mencapai 3.636 jiwa yaitu 40% dari jumlah

penderita thalassemia di Indonesia. Persentase ini menunjukkan tingginya penderita thalassemia di propinsi Jawa Barat dibandingkan daerah lain di Indonesia. Data ini belum termasuk penderita thalassemia yang belum terdeteksi.¹⁴

Pada tahun 2018 Departemen Kesehatan (DEPKES) di Indonesia melaporkan bahwa biaya pengobatan thalassemia menurut BPJS kesehatan menempati posisi kelima dari biaya penyakit tidak menular setelah penyakit jantung, kanker, ginjal, stroke yaitu sebesar 217 milyar rupiah pada tahun 2014 dan meningkat menjadi 485 milyar rupiah pada tahun 2016.^{13,14}

Dengan tingginya jumlah penderita thalassemia mayor di Indonesia, yang pengobatannya membutuhkan transfusi darah dalam jumlah besar secara terus menerus serta terapi kelasi besi yang sangat mahal sehingga membutuhkan biaya besar seumur hidupnya, maka kita harus segera melakukan skrining thalassemia yang merupakan satu-satunya cara untuk mencegah lahirnya bayi dengan thalassemia mayor. Skrining thalassemia ini berguna untuk mengetahui apakah seseorang membawa gen thalassemia atau tidak agar kita dapat berusaha menghindari terjadinya pernikahan antara pembawa gen thalassemia serta dapat memutuskan rantai penyebaran penyakit thalassemia di masyarakat.^{13,14}

Pencegahan menjadi lebih efektif bila dilakukan skrining secara serentak pada seluruh populasi masyarakat, minimal pada orang tua dan semua saudara kandung penderita thalassemia mayor karena bila terjadi pernikahan antara dua pembawa sifat thalassemia kemungkinan 25% anak menderita thalassemia mayor, 50% menjadi pembawa sifat thalassemia, dan 25% normal.¹⁵

Salah satu alat skrining darah untuk mendeteksi thalassemia yang sederhana, cepat, mudah, murah serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi adalah dengan melakukan pemeriksaan darah rutin serta indeks eritrositnya yaitu *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) untuk menghitung nilai indeks Mentzer (IM).¹⁶ Indeks mentzer ini ditemukan oleh Mentzer WC Jr. pada tahun 1973 dan dihitung dengan cara membagi nilai MCV dengan jumlah eritrosit (juta/mm³).¹⁷ Apabila didapatkan IM kurang atau sama dengan angka 13, maka orang tersebut diduga sebagai pembawa gen thalassemia beta sehingga darahnya

perlu diperiksa lebih lanjut dengan melakukan pemeriksaan analisis *Hemoglobin High Performance Liquid Chromatography* (Hb HPLC) menggunakan sebuah mesin di laboratorium Rumah Sakit tertentu untuk diagnosis pasti pembawa gen thalassemia beta. Namun bila hasilnya lebih dari 13 kemungkinan orang tersebut menderita anemia defisiensi besi (ADB).¹⁸ Hasilnya dapat dipakai untuk skrining awal pembawa gen thalassemia beta pada populasi yang cukup besar sebelum di lakukan pemeriksaan analisis Hb HPLC.

Berdasarkan fakta mengenai kegunaan skrining thalassemia tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang berapa banyak pembawa gen thalassemia beta pada mahasiswa Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung yang berlatar belakang berbagai suku, ras dan etnis. Mahasiswa Fakultas Kedokteran merupakan mahasiswa dalam usia subur yang sudah dapat melakukan skrining darah untuk persiapan pernikahan dan sebagian besar dari mereka belum pernah melakukan skrining thalassemia. Penelitian ini bekerja sama dengan Rumah Sakit Unggul Karsa Medika (RS UKM) Bandung sebagai rumah sakit pendidikan dalam rangka program pencegahan thalassemia dengan melakukan skrining kepada mahasiswa Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung. Setelah melakukan skrining, bila hasilnya positif sebagai pembawa gen thalassemia maka akan di lakukan konseling genetik seperti edukasi terhadap mahasiswa tersebut agar mencari pasangan yang tidak memiliki gen thalassemia dan menghimbau kepada keluarga besarnya agar melakukan skrining thalassemia sehingga penelitian ini dapat bermanfaat untuk mencegah lahirnya penderita thalassemia beta mayor diantara keluarga besar mahasiswa Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung. Selain itu penelitian ini juga berguna untuk membantu memutuskan rantai insidensi thalassemia di Indonesia.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka diperlukan identifikasi masalah yaitu:

- Bagaimana hasil skrining pembawa gen thalassemia beta pada mahasiswa aktif Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui berapa banyak pembawa gen thalassemia beta diantara mahasiswa aktif Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis penelitian ini untuk mengetahui berapa banyak pembawa gen thalassemia beta pada populasi mahasiswa Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung dan memberikan wawasan pengetahuan tentang penggunaan rumus IM sebagai alat skrining deteksi dini pembawa gen thalassemia beta dan dapat menjadi bahan referensi untuk penelitian pada populasi masyarakat lainnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah untuk memberikan informasi adanya pembawa gen thalassemia beta pada mahasiswa Fakultas Kedokteran sebuah Universitas di Bandung sehingga dapat mendorong mahasiswa tersebut dan keluarga besarnya untuk melakukan skrining thalassemia serta konseling genetik agar tidak ada yang lahir keturunan yang menderita thalassemia beta mayor diantara

keluarga besar mahasiswa tersebut sehingga dapat mengurangi peningkatan jumlah penderita thalassemia beta mayor di masyarakat.

1.5 Landasan Teori

Pada pemeriksaan anamnesis, seseorang dengan pembawa gen thalassemia beta (minor) tidak dapat diketahui. Namun, dengan mengetahui riwayat thalassemia beta dalam keluarga dapat menunjang kecurigaan seseorang sebagai pembawa gen thalassemia beta. Pemeriksaan fisik seseorang dengan pembawa gen thalassemia beta tidak terdapat gejala atau tanda yang khas.

Untuk pemeriksaan laboratorium sederhana pada pembawa gen thalassemia beta dapat ditemukan Hemoglobin (Hb) normal atau sedikit rendah, MCV dan MCH menurun, Red Cell Distribution (RDW) normal atau dapat meningkat namun relatif normal, jumlah retikulosit meningkat, sehingga menyebabkan jumlah eritrosit juga meningkat, serta bentuk morfologi darah pada apus darah tepi hipokromik mikrositik, anisositosis, poikilositosis, ditemukan *tear drops cell*, elips dan sel target.¹⁹

Dalam mendiagnosis seseorang sebagai pembawa gen thalassemia harus dilakukan skrining darah. Salah satu skrining yang dipakai adalah dengan melakukan pemeriksaan hematologi rutin dengan nilai indeks eritrositnya, yaitu nilai MCV, MCH, dan MCHC. Dalam hal ini, untuk menentukan seseorang sebagai pembawa gen thalassemia beta, di perhatikan nilai dari MCV. *Mean Corpuscular Volume* adalah hasil perhitungan hematokrit (%) x 10 fL dibagi dengan jumlah eritrosit (juta/mm³). Nilai normal MCV dapat bervariasi di setiap negara. Nilai MCV membantu menentukan seseorang yang diduga sebagai pembawa gen thalassemia. Indonesia sendiri mengacu pada protokol *The Internasional Council for Standardization in Haematology* (ICHS) yang menggunakan indeks eritrosit MCV untuk pembawa gen thalassemia kurang dari 80 fL. Selain itu beberapa negara lainnya menggunakan parameter yang berbeda untuk MCV, contohnya Sardinia menggunakan nilai MCV kurang dari 78 fL, Hongkong kurang dari 75 fL dan beberapa negara di Eropa kurang dari 70 fL. Parameter MCV dalam mencurigai

seorang dengan kemungkinan pembawa gen thalassemia memiliki tingkat sensitivitas 81,3% dan spesifitas 97,5%. Hal ini membuktikan bahwa parameter indeks eritrosit MCV memiliki kualitas yang baik dalam penentuan skrining thalassemia beta dengan nilai diatas 80%, yang artinya dari populasi 100 orang dengan thalassemia beta akan dapat disaring kurang lebih 80 orang.¹⁶

Bila didapatkan seseorang dengan nilai MCV kurang dari 80 fL maka akan dilanjutkan dengan pemeriksaan menggunakan indeks Mentzer. Hal ini dilakukan karena selain orang tersebut diduga sebagai pembawa gen thalassemia beta masih harus disingkirkan kemungkinan diagnosis ADB. Oleh sebab itu, IM dipakai sebagai metode untuk membedakan keduanya. Indeks Mentzer merupakan indeks yang sangat sederhana karena hanya membutuhkan 2 parameter pemeriksaan untuk rumus perhitungannya.⁵ Indeks Mentzer diukur dengan menghitung MCV yang di bagi dengan jumlah eritrosit pada pemeriksaan hematologi rutin. Apabila didapatkan IM kurang atau sama dengan 13, maka seseorang dicurigai sebagai pembawa gen thalassemia beta, dan bila lebih dari 13, diindikasikan sebagai suspek ADB. Indeks Mentzer memiliki tingkat sensitivitas 85% dan spesifisitas 93%. Ketepatan diagnosis IM dalam membedakan pembawa gen thalassemia beta dan ADB adalah 86,85%.²⁰

Pada pembawa gen thalassemia terdapat gambaran darah penting berupa penurunan kadar Hb serta eritrosit mikrositik hipokromik tetapi jumlah eritrosit relatif tinggi bahkan dapat meningkat ke batas atas nilai normal. Hal ini disebabkan karena sumsum tulang masih terus meningkatkan produksi eritrosit namun tidak bisa mengisinya dengan Hb.³ *Mean Corpuscular Volume* dan MCH sedikit menurun namun MCHC normal. Hasil pemeriksaan darah tersebut menyebabkan pembawa gen thalassemia beta sering salah didiagnosis sebagai ADB, namun bila dilakukan pemeriksaan kadar zat besi dalam darah hasilnya normal.¹⁶

Pada gambaran darah tepi tampak eritrosit hipokromik mikrositik ringan disertai poikilositosis antara lain bentuk normoblas, sel target dan *teardrop* dalam eritrosit. Terdapat kira-kira 5 juta eritrosit per mm³ darah. Bagian dalam sel eritrosit terdiri dari molekul hemoglobin yang terdiri dari molekul globin dan empat gugus heme.²¹ Pada orang dewasa sehat, terdapat Hemoglobin A (HbA) yang merupakan Hb

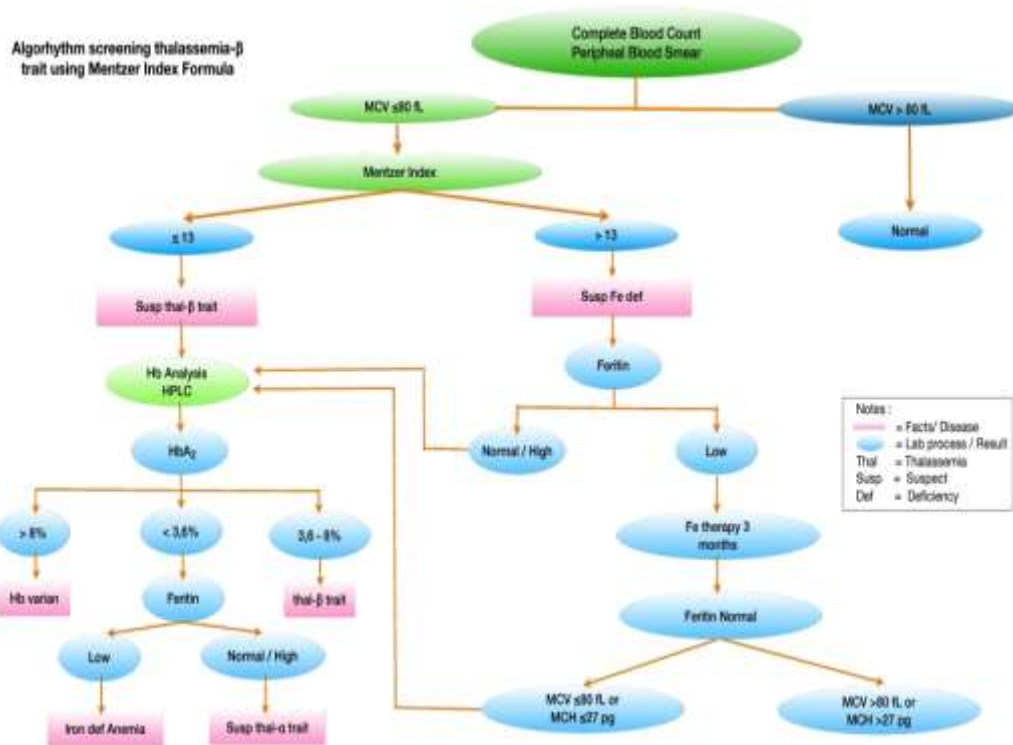
terbanyak yaitu 95% yang terdiri dari sepasang rantai alfa dan sepasang rantai beta ($\alpha_2\beta_2$), HbA₂ yang jumlahnya 2-3% terdiri dari sepasang rantai alfa dan sepasang rantai delta ($\alpha_2\delta_2$) dan HbF yang terbanyak pada bayi baru lahir namun akan berkurang pada usia dewasa menjadi 0-2% ($\alpha_2\gamma_2$).²²

Pembentukan masing-masing rantai polipeptida globin dikontrol oleh gen spesifik. Pada thalassemia terjadi kegagalan genetik dalam memproduksi rantai-rantai globin tersebut. Tersering adalah kegagalan produksi rantai globin beta dan globin alfa, namun kenyataannya thalassemia beta lebih sering didapatkan daripada thalassemia alfa. Pada pembawa gen thalassemia beta produksi rantai globin beta berkurang dari normal karena kegagalan satu koding gen untuk rantai globin beta, sedangkan produksi rantai globin alfa normal. Rantai globin alfa bergabung dengan rantai globin beta yang berkurang menyebabkan penurunan kadar HbA. Akibatnya kelebihan rantai globin alfa merangsang peningkatan produksi rantai globin delta sehingga rantai globin alfa dan globin delta bergabung menyebabkan peningkatan jumlah HbA₂. Jika rantai globin alfa masih lebih maka akan bergabung dengan rantai globin gamma dan menghasilkan peningkatan HbF.^{4,7}

Pemeriksaan kadar HbA, HbA₂ dan HbF dilakukan melalui pemeriksaan analisis Hb HPLC. Analisis Hb HPLC merupakan suatu pemeriksaan analisis hemoglobin yang mempunyai tingkat ketepatan yang tinggi dan akurat.²³ Analisis Hb HPLC dapat mengidentifikasi 383 varian Hb yang berbeda.²⁴ Bila hasil analisis Hb HPLC menunjukkan kadar HbA₂ 3,5-8 % maka orang tersebut didiagnosis pasti sebagai pembawa gen thalassemia beta.^{25,26} Peningkatan kadar HbA₂ dikarenakan terjadi penurunan sintesis rantai globin beta, sehingga terjadi peningkatan gen globin alfa dan delta untuk menyeimbangkan penurunan sintesis rantai globin beta.²⁷

Beberapa kasus menyebutkan terdapat peningkatan HbA₂ tetapi indeks eritrosit normal, hal ini dikarenakan seorang pembawa sifat thalassemia beta kemungkinan baru mendapat transfusi darah akibat penyakit atau keadaan lainnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemeriksaan indeks eritrosit dan menghitung indeks Mentzer terlebih dahulu untuk skrining diagnosis awal agar tidak terjadi kejanggalan dalam menentukan seseorang sebagai pembawa gen thalassemia beta atau bukan.¹⁶ Untuk

itu dalam penelitian ini digunakan urutan pemeriksaan menggunakan algoritme skrining thalassemia beta minor.



Gambar 1.1 Algoritma pemeriksaan skrining pembawa gen thalassemia beta dengan indeks mentzer.²⁸

Pemeriksaan untuk mendiagnosis pasti lainnya bahwa seseorang sebagai pembawa gen thalassemia beta adalah dengan melakukan analisis DNA. Analisis DNA juga dapat mendiagnosis pasti seseorang menderita thalassemia alfa. Namun, pemeriksaan analisis DNA sangat mahal karena membutuhkan biaya sekitar dua juta rupiah per orang. Oleh karena itu dalam penelitian ini kami menganalisis hasil dari pemeriksaan hematologi rutin dengan menghitung IM serta hasil dari analisis darah Hb HPLC yang tergolong lebih murah yaitu beberapa ratus ribu rupiah namun sudah dapat mendiagnosis dengan pasti bahwa seseorang sebagai pembawa gen thalassemia beta.