

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Thalasemia

Thalasemia adalah penyakit darah bawaan yang terjadi karena tubuh tidak mampu memproduksi hemoglobin secara normal. Hemoglobin adalah protein penting di dalam sel darah merah yang membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh. Jika produksi hemoglobin terganggu, jumlah dan kualitas sel darah merah yang sehat juga berkurang. Penyakit ini disebabkan oleh gangguan genetik atau kelainan pada gen yang mengatur pembentukan rantai protein penyusun hemoglobin, baik rantai alfa ($-\alpha$) pada rantai kromosom ke 16 maupun beta ($-\beta$) pada rantai kromosom ke 11. Akibatnya, hemoglobin tidak terbentuk dengan sempurna dan sel darah merah menjadi mudah rusak serta berumur lebih pendek dari normal, lebih tepatnya kurang dari 120 hari. Karena itu, penderita thalasemia mengalami anemia atau kekurangan darah, yang membuat mereka mudah lelah dan lemas (R 2023).

Thalassemia adalah suatu jenis gangguan darah yang diubah oleh penurunan atau hilangnya rantai globin dalam sel darah merah, sehingga menghambat proses pembentukan hemoglobin. Thalassemia juga dikenal sebagai penyakit hemolitik turunan resesif yang timbul akibat kelainan produksi hemoglobin di dalam sel darah merah, yang ditunjukkan oleh tidak adanya pembentukan salah satu rantai globin α , β , atau rantai globin

lainnya yang diperlukan untuk menyusun struktur molekul hemoglobin normal (Saputra and Miro 2025).

Thalasemia adalah penyakit keturunan, artinya penyakit ini dapat diwariskan dari orang tua kepada anak. Jika kedua orang tua membawa gen thalasemia, anak mereka berisiko menderita thalasemia berat (disebut thalasemia mayor) yang membutuhkan transfusi darah rutin seumur hidup, biasanya setiap bulan, untuk menggantikan sel darah merah yang rusak. Penyakit ini awalnya banyak ditemukan di sekitar daerah Laut Tengah, tapi sekarang tersebar luas terutama pada populasi Asia, termasuk Indonesia. Setiap tahunnya, sekitar 300.000 bayi lahir dengan bentuk thalasemia berat di seluruh dunia, dan lebih dari 250 juta orang menjadi pembawa gen thalasemia tanpa gejala (R 2023).

1. Klasifikasi Thalasemia

Klasifikasi klinis Thalassemia- β ditentukan berdasarkan derajat keparahan anemia, dengan memperhatikan jenis defek genetik (β^+ atau β^0) serta status heterozigot (Praramdana *et al.* 2023).

a. Thalassemia Mayor

Penyakit ini sering kali ditemukan di wilayah Mediterania serta beberapa bagian Afrika dan Asia Tenggara. Kondisi ini menghasilkan salah satu dari dua sindrom, yang ditandai oleh anemia parah yang biasanya timbul antara bulan kedua hingga keduabelas kehidupan (Thalassemia- β mayor), dan yang ditandai

oleh anemia stabil yang muncul setelah usia 1-2 tahun (Thalassemia- β intermedia) (Praramdana *et al.* 2023).

Thalassemia beta mayor merupakan penyakit kronis yang menimbulkan masalah kesehatan bagi anak-anak, dengan tingkat kejadiannya yang terus meningkat setiap tahun karena bertambahnya gen pembawa thalassemia di seluruh dunia. Pada kondisi ini, perkembangan sel darah merah atau eritrosit yang abnormal mengakibatkan anemia serta kematian sel darah pada usia yang lebih dini, yaitu kurang dari 120 hari (Suhana *et al.* 2023).

Jalannya penyakit Thalassemia mayor umumnya singkat karena, jika penderita tidak mendapat transfusi, kematian dapat terjadi pada usia muda akibat anemia yang sangat berat. Transfusi darah membantu mengatasi anemia dan juga menekan gejala sekunder (seperti deformitas tulang) yang disebabkan oleh eritropoiesis berlebih. Namun, penderita yang sering menjalani transfusi akan menghadapi gagal jantung karena akumulasi besi yang terus-menerus, di mana hemokromatosis sekunder menjadi faktor utama penyebab morbiditas dan mortalitas (Praramdana *et al.* 2023).

b. Thalassemia Minor

Talasemia minor merupakan bentuk heterozigot, yaitu adanya satu gen normal masih memungkinkan sintesis rantai beta globin, sehingga penderita umumnya secara klinis asimtomatik. Akan

menjadi masalah apabila sesama talasemia minor menikah, dimana kemungkinan 25% anaknya menderita talasemia mayor. Gen talasemia pada *talasemia minor* akan tetap ada di sepanjang hidupnya, tetapi tidak memerlukan transfusi darah. Sebagai upaya untuk mencegah lahirnya penderita *talasemia mayor* yang berasal dari kedua orang tua dengan *talasemia minor*, maka penting dilakukannya skrining dan edukasi pada pembawa gen talasemia (Setiawan *et al.* 2020).

c. Thalassemia Intermedia

Pada *talasemia intermedia*, gejala klinis yang muncul biasanya hanya berupa anemia ringan dan jarang memerlukan transfusi darah. Kondisi ini umumnya baru terdeteksi pada usia balita atau saat anak memasuki masa sekolah. Penyakit ini sering kali ditemukan melalui pemeriksaan skrining kesehatan, dan sering kali terjadi kesalahan diagnosis di mana kondisi ini disalah artikan sebagai anemia akibat kekurangan zat besi. Hal ini dapat menyelesaikan diagnosis yang tepat dan penanganan yang sesuai. Oleh karena itu, penting untuk melakukan skrining dini pada anak-anak untuk membedakan talasemia intermedia dari jenis anemia lainnya (Paloma 2023).

2. Patofisiologi Thalasemia

Talasemia adalah kelainan genetik yang mempengaruhi sintesis hemoglobin, protein utama dalam sel darah merah yang bertanggung jawab membawa oksigen ke seluruh tubuh. Penyakit ini disebabkan oleh

mutasi atau penghapusan (penghapusan) gen yang mengkodekan rantai *globin alfa* atau *beta* pada hemoglobin, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan dalam produksi rantai-rantai tersebut. Secara normal, hemoglobin terdiri dari empat rantai *polipeptida*, dua rantai alfa dan dua rantai beta yang disintesis dalam jumlah seimbang untuk membentuk struktur stabil dan fungsional (Paloma 2023).

Kemunculan ini mengakibatkan akumulasi rantai yang berlebihan, yang dapat membentuk agregat beracun, memicu hemolisis (kerusakan sel darah merah), dan menyebabkan berbagai komplikasi klinis seperti anemia kronis, kerusakan organ, dan peningkatan risiko infeksi (Paloma 2023).

Pemahaman patofisiologi thalasemia beta sangat penting karena membantu menjelaskan bagaimana gejala muncul dan memungkinkan identifikasi dini pada pasien yang dicurigai mengalami thalasemia beta.

Ulasan literatur mengenai patofisiologi berbagai gejala thalasemia beta disusun berdasarkan hasil dari jurnal internasional yang terpercaya dan terkini. Pada thalasemia beta, kondisi ini memicu hemolisis eritrosit karena kekurangan rantai globin beta, sementara rantai globin alpha yang berlebih tetap ada. Akibat hemolisis eritrosit tersebut, terjadi peningkatan aktivitas limpa, akumulasi besi yang berlebihan menyebabkan gangguan keseimbangan besi, heme yang dilepaskan dari eritrosit berubah menjadi bilirubin dalam jumlah berlebih, serta munculnya hematopoiesis di luar sumsum tulang. Proses-proses ini

kemudian menghasilkan gejala-gejala thalasemia beta seperti splenomegali, facies Cooley, anemia, ikterus, dan hepatomegali. Terdapat tiga proses utama yang mendasari patofisiologi gejala thalasemia, yaitu kompensasi pembentukan sel darah merah yang kurang optimal, penumpukan deposit besi yang berlebihan di berbagai organ, serta hematopoiesis ekstrasmedular. Proses-proses ini menjadi fondasi untuk memahami berbagai manifestasi klinis, baik melalui anamnesis maupun pemeriksaan fisik pada pasien thalasemia beta (Suryoadji and Alfian 2021).

3. Gejala Thalasemia

Thalassemia adalah salah satu gangguan darah yang diubah oleh penurunan atau hilangnya rantai globin dalam sel darah merah, yang mengganggu proses sintesis hemoglobin. Thalassemia beta merupakan bentuk dari Thalassemia intermedia beta yang menunjukkan variasi klinis yang beragam. Gejala utama yang sering dialami pada thalassemia beta meliputi kulit pucat dan pembengkakan organ perut. Salah satu cara untuk menegakkan diagnosis adalah dengan melakukan pemeriksaan High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Berdasarkan tingkat keparahan klinisnya, thalassemia dapat ditangani mulai dari pemberian transfusi darah, dan jika terdapat peningkatan kadar ferritin, maka terapi pengeluaran besi juga dapat dimulai untuk menghindari komplikasi akibat penumpukan besi di berbagai organ tubuh. Pengenalan dini pada pasien thalassemia beta akan memudahkan para

dokter untuk mencegah komplikasi yang timbul dari penyakit utama maupun dari pengobatan yang diberikan (Saputra and Miro 2025).

4. Pencegahan Penyakit Thalassemia

Dasar pokok dalam mencegah timbulnya kasus thalassemia baru adalah dengan menghindari lahirnya bayi yang mengidap thalassemia. Upaya pencegahan ini bisa dilakukan melalui pendidikan masyarakat di daerah yang rentan terhadap thalassemia, khususnya mereka yang berpotensi membawa gen thalassemia. Di samping itu, masyarakat perlu diberi pemahaman tentang gejala utama penyakit thalassemia. Pemeriksaan skrining thalassemia, seperti tes hemoglobin dan konsultasi kesehatan sebelum pernikahan, sangat penting untuk menentukan apakah seseorang merupakan pembawa gen thalassemia atau tidak. Dengan begitu, masyarakat dapat menghindari pernikahan antara dua pembawa gen thalassemia atau lebih siap menghadapi risiko melahirkan anak dengan thalassemia. Oleh karena itu, diperlukan strategi skrining thalassemia yang sesuai untuk mengidentifikasi pasangan yang berisiko sebagai pembawa gen Thalassemia beta. Metode yang diterapkan harus mudah dilakukan, sangat akurat, dan biayanya terjangkau. Tes indeks formula eritrosit dimanfaatkan sebagai petunjuk awal untuk mendeteksi kemungkinan thalassemia beta minor. Hasil studi di beberapa negara menunjukkan bahwa skrining genetik telah dijadikan program wajib dalam rangka program skrining pra-nikah nasional guna mengurangi

jumlah pernikahan antara pembawa gen thalassemia (Setiawan *et al.* 2022).

5. Jenis Kelamin

Talasemia merupakan kelainan genetik resesif autosom yang mempengaruhi produksi hemoglobin dalam sel darah merah. Kelainan ini menyebabkan anemia hemolitik kronis pada penderitanya. Hal tersebut sesuai dengan hukum mendel bahwa gen talasemia diturunkan secara autosomal resesif tidak tergantung jenis kelamin sehingga anak dari pembawa sifat mempunyai kemungkinan anak lahir normal 25%, sebagai pembawa sifat 50% dan kemungkinan 25% adalah penderita. Pemeriksaan protein urin dilakukan secara rutin pada penderita talasemia untuk mendeteksi adanya proteinuria sebagai tanda komplikasi ginjal. Proteinuria pada talasemia sering terjadi akibat hemolisis kronis yang membebani fungsi ginjal. Pemeriksaan protein urin membantu mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut pada pasien talasemia (Hendrawati and Wahyuni 2025).

6. Usia

Pada penderita thalassemia, diagnosis dini anak mempengaruhi frekuensi transfusi darah secara signifikan. Semakin cepat anak terdiagnosis, frekuensi transfusi darah yang diterima meningkat setiap bulan. Selain itu, usia anak yang bertambah menyebabkan jumlah transfusi darah yang diterima juga meningkat secara bertahap. Hal ini berkaitan erat dengan pemeriksaan protein urin, di mana pada usia yang

lebih tua, risiko proteinuria lebih tinggi akibat akumulasi efek samping transfusi darah berulang. Proteinuria tersebut dapat dideteksi melalui pemeriksaan rutin urin, yang penting dilakukan untuk memadukan komplikasi ginjal pada pasien thalassemia. Dengan demikian, pemantauan usia dan frekuensi transfusi membantu dalam pencegahan dan pengelolaan masalah kesehatan terkait (Ali *et al.* 2021).

B. Protein Urin

1. Urin

Urine merupakan cairan limbah yang diproduksi oleh ginjal dan kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui mekanisme urinalisis. Proses ekresi urine sangat penting untuk membuang zat-zat sisa dari darah yang telah difilter oleh ginjal, sehingga membantu mempertahankan kestabilan fungsi tubuh. Hampir seluruh pengeluaran cairan dalam tubuh dilakukan melalui ekresi urine ini. Urinalisis terdiri dari tiga metode pemeriksaan utama, yaitu urinalisis kimia, makroskopis, serta mikroskopis pada sampel urine (Wahyuni *et al.* 2022).

2. Protein Urine

Proteinuria (protein urine) adalah protein yang terdapat dalam urine yang pada keadaan normal tidak didapatkan konsentrasi yang tinggi dalam urine. Protein dalam urine sangat kecil dan kurang dari 100 mg protein/24 jam. 2/3 dari jumlah tersebut adalah protein yang dikeluarkan dari tubulus biasanya protein yang sudah melebihi batas lebih dari 150 mg protein /24 jam atau dikatakan sudah tidak normal.

Hal ini dapat dijumpai pada kerusakan–kerusakan membran kapiler glomerulus atau karena gangguan mekanisme reabsorpsi tubulus atau kerusakan pada kedua mekanisme tersebut (Maghfira *et al.* 2020).

Pemeriksaan urine atau urinalisis merupakan salah satu pemeriksaan yang penting untuk menegakkan berbagai diagnosis. Pemeriksaan urinalisis selain memberikan indikasi kondisi ginjal sebagai organ ekskresi, juga mampu memberikan indikasi berbagai kondisi sistemik seseorang. Urinalisis merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium yang sering diminta oleh seorang dokter.

3. Pemeriksaan Protein Urine

Metode pemeriksaan protein dalam urin yang umumnya digunakan biasanya mengandalkan munculnya kekeruhan sebagai indikator keberadaannya. Kekeruhan tersebut berfungsi sebagai ukuran kuantitas protein yang terkandung, sehingga urine yang bening merupakan prasyarat krusial untuk melakukan tes protein tersebut. Tes kekeruhan ini sering dilakukan dengan menambahkan reagen seperti asam asetat 6% ke dalam sampel urin, di mana intensitas kekeruhan yang timbul menunjukkan kadar protein yang tinggi atau rendah. Jika urin awalnya bermasalah karena faktor lain seperti infeksi atau kontaminasi, hasil tes protein tidak bisa akurat. Deteksi protein melalui kekeruhan membantu dalam diagnosis kondisi medis seperti glomerulonefritis atau preeklamsia, di mana kadar protein yang

abnormal dalam urin menandakan kerusakan ginjal (Pratiwi and Rizky 2023).

Pemeriksaan protein urine adalah tes penting untuk menilai kesehatan ginjal dan mendeteksi gangguan ginjal sejak tahap awal. Beberapa metode yang umum digunakan untuk memeriksa protein dalam urine, di antaranya adalah metode carik celup dan metode asam asetat 6%. Metode carik celup menggunakan strip khusus yang memberikan hasil cepat melalui perubahan warna, sehingga sangat praktis untuk pemeriksaan awal di laboratorium maupun klinik. Sedangkan metode asam asetat 6% menggunakan prinsip pengendapan protein dengan menambahkan asam asetat, yang membuat protein dalam urine menggumpal dan lebih mudah dideteksi, terutama protein dalam jumlah kecil (Yusrita and Agustin 2025).

Metode ini dianggap lebih akurat dan sensitif dibandingkan metode carik celup, sehingga sering dijadikan sebagai konfirmasi standar dalam pemeriksaan protein urine. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kedua metode tersebut memberikan hasil yang sebanding, namun metode asam asetat 6% lebih unggul dalam mendeteksi proteinuria ringan yang penting untuk diagnosis dan tindak lanjut pasien dengan risiko gangguan ginjal. Oleh karena itu, pemilihan metode asam asetat 6% sangat tepat untuk penelitian dan evaluasi fungsi ginjal, karena memberikan hasil yang lebih detail dan dapat diandalkan untuk diagnosa yang akurat (Maghfira *et al.* 2020).

4. Hubungan Protein Urine Pada Pasien Thalasemia

Pada pasien thalasemia, terutama yang menjalani transfusi darah berulang, terjadi akumulasi zat besi yang dapat merusak fungsi ginjal secara perlahan. Kerusakan ginjal ini menyebabkan protein keluar ke dalam urine, yang menandakan ginjal tidak mampu menyaring darah dengan baik. Peningkatan protein dalam urine menjadi tanda awal gangguan ginjal sebelum munculnya gejala klinis yang jelas. Oleh karena itu, pemeriksaan protein urine sangat penting untuk mendeteksi gangguan fungsi ginjal sejak dini pada pasien thalassemia. Peningkatan protein urine berhubungan erat dengan beban zat besi dari transfusi dan menunjukkan adanya gangguan fungsi ginjal pada pasien thalassemia, sehingga deteksi dini proteinuria dapat membantu penanganan yang lebih efektif untuk mencegah kerusakan ginjal yang lebih parah (Purbasari *et al.* 2023).

5. Protein Urin didalam Urin

Proteinuria, yang ditandai dengan adanya protein dalam urin dalam jumlah abnormal, merupakan kondisi medis yang sering menunjukkan kerusakan pada glomerulus ginjal, bagian yang bertugas menyaring darah. Kondisi ini berperan sebagai faktor risiko utama yang mempercepat penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). Proteinuria dapat meningkatkan risiko gagal ginjal, sehingga deteksi dini melalui tes urin rutin sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut

dan memungkinkan intervensi medis seperti pengobatan atau perubahan gaya hidup (Marques *et al.* 2022).

Keberadaan protein dalam urin menandakan ada kebocoran pada glomerulus. Glomerulus merupakan bagian nefron yang berfungsi memfilter berbagai zat sisa metabolisme. Dalam kondisi normal protein tidak akan melewati glomerulus melainkan akan langsung menuju arteri efferent dan kembali ke jantung. Kebocoran dan kerusakan glomerulus akan menyebabkan beberapa zat yang masih berguna bagi tubuh akan ikut terbuang salah satunya adalah protein. Keberadaan protein dalam urin secara sederhana dapat di deteksi menggunakan uji asam asetat (Marques *et al.* 2022).

C. Pengaruh Transfusi Darah Terhadap Fungsi Ginjal

Kadar hemoglobin yang rendah memerlukan pemberian transfusi sel darah merah. Penanganan pasien thalasemia melibatkan transfusi darah secara berkala, dan pada kasus thalasemia mayor, hal ini harus dilakukan sepanjang hidup untuk menjaga tingkat hemoglobin di atas 9,5 g/L, sehingga mendukung pertumbuhan serta berkelanjutan hidup, disertai dengan terapi kelasi besi. Terapi kelasi besi dirancang untuk mengurangi jumlah zat besi berlebih dalam tubuh. Terapi ini diperlukan ketika kadar ferritin serum mencapai ≥ 1.000 ng/mL, atau pasien telah menjalani transfusi darah sebanyak 10-15 kali, serta telah menerima volume darah sekitar 3 liter (Ulfianjani *et al.* 2024).

Sejarah transfusi darah yang berulang dapat menyebabkan penumpukan zat besi berlebih di tubuh, yang ditunjukkan melalui peningkatan kadar feritin serum. Ferritin merupakan protein yang berfungsi mengikat besi dan memainkan peran krusial dalam menjaga keseimbangan besi, serta ditemukan di berbagai organ utama seperti jantung, ginjal, hati, dan limpa. Kadar serum ferritin berfungsi sebagai penanda penting untuk menilai jumlah besi dalam tubuh dan memiliki signifikansi dalam kondisi seperti inflamasi, penyakit neurodegeneratif, serta penyakit malignan. Karena besi tidak dapat dikeluarkan secara alami oleh tubuh, penggunaan kelator membantu proses ekskresi melalui terapi kelasi besi. Apabila terapi kelas besi tidak dilakukan dengan optimal, salah satu komplikasi yang timbul adalah kerusakan fungsi ginjal, meskipun hal ini belum banyak mendapat perhatian. Penyebab pasti dari disfungsi ginjal pada penderita thalasemia belum diketahui secara lengkap, namun dipastikan bahwa penyebabnya bersifat multifaktorial (Ulfianjani *et al.* 2024).