

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Talasemia

2.1.1 Definisi Talasemia

Talasemia merupakan penyakit genetik yang memiliki jenis dan frekuensi terbanyak di dunia dengan manifestasi klinis yang ditimbulkan bermacam-macam mulai dari *asimptomatik* hingga gejala yang berat (Kemenkes, 2018). Sukri (2016) menyatakan bahwa talasemia merupakan salah satu jenis penyakit kelainan darah bawaan yang biasanya ditandai dengan kondisi sel darah merah (*eritrosit*) yang mudah rusak atau lebih pendek umurnya dari sel darah normal pada umumnya, yaitu 120 hari. Talasemia bukan termasuk ke dalam jenis penyakit menular, melainkan termasuk ke dalam penyakit keturunan.

2.1.2 Etiologi Talasemia

Talasemia terjadi akibat ketidakmampuan sumsum tulang membentuk protein yang dibutuhkan untuk memproduksi *hemoglobin* (Hb) secara sempurna. *Hemoglobin* berfungsi untuk memungkinkan darah mengikat oksigen ke seluruh tubuh, kekurangan *hemoglobin* akan berdampak buruk pada tubuh. Bahkan jika kadar *hemoglobin* dalam darah seseorang terlalu rendah, orang tersebut akan mengalami sesak napas, hingga bisa berujung pada kematian (Sukri, 2016).

2.1.3 Klasifikasi Talasemia

Menurut Rujito (2019) berdasarkan kelainan klinis talasemia dibagi menjadi tiga bagian, yaitu :

1. Talasemia Mayor

Talasemia mayor merupakan keadaan klinis talasemia yang paling berat. Pasien dengan talasemia mayor membutuhkan transfusi darah sejak tahun pertama pertumbuhan pada rentang usia 6-24 bulan dan selanjutnya sampai seumur hidup. Gejala talasemia mayor umumnya muncul pada usia 7 bulan awal pertumbuhan bayi atau setidaknya dibawah tiga tahun (batita) dengan keadaan pucat di area kulitnya yang terlihat pada bagian telapak tangan, mata bagian kelopak mata sebelah dalam, daerah perut, dan semua permukaan kulit. Gambaran klinis pada pasien talasemia mayor ditandai dengan keterlambatan pertumbuhan, pucat, *hipotrofi* otot, *genu valgum*, *hepatosplenomegali*, ulkus kaki, dan perubahan tulang yang disebabkan oleh perluasan tulang. Gangguan pertumbuhan dan malnutrisi sering dialami oleh pasien talasemia mayor. Pasien dengan talasemia yang menjalani transfusi secara rutin dan mengkonsumsi obat kelasi besi secara teratur dapat mengurangi gejala tersebut.

2. Talasemia Intermedia

Talasemia intermedia terjadi akibat kelainan pada 2 kromosom yang menurun dari ayah dan ibunya sama seperti talasemia mayor. Gejala talasemia intermedia lebih ringan daripada talasemia mayor. Pasien dengan talasemia intermedia ini tidak rutin dalam melakukan

perawatan transfusi darah, terkadang hanya 3 atau 6 bulan sekali atau bahkan 1 tahun sekali. Pasien talasemia intermedia ini dapat menjadi mayor ketika anemia kronis tidak tertangani dengan baik dan sudah menyebabkan organ-organ seperti hati, ginjal, pankreas, dan limpa.

3. Talasemia Minor

Talasemia minor disebut juga sebagai pembawa sifat, *traits*, pembawa mutan, atau karier talasemia. Karier talasemia tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini bisa dipahami karena *abnormalitas* gen yang terjadi hanya melibatkan salah satu dari dua kromosom yang dikandungnya. Satu gen yang normal masih mampu memberikan kontribusi untuk proses sistem *hematopoiesis* yang cukup baik. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa diantara pendonor rutin pada unit-unit transfusi darah adalah karier talasemia.

2.1.4 Manifestasi Klinis Talasemia

Berikut ini adalah manifestasi klinis yang ditunjukkan oleh pasien talasemia (Sukri, 2016) :

1. Kelainan tulang

Orang dengan diagnosa talasemia akan mengalami kelainan tulang yang disebabkan oleh pelebaran sumsum tulang yang berakibat tulang-tulang membesar sehingga struktur tulang menjadi *abnormal*. Hal ini juga ditandai dengan terjadinya *osteoporosis* atau pengerosan tulang sehingga tulang menjadi rapuh dan mudah patah.

Gejala kelainan tulang yang paling menonjol adalah pada bagian wajah dan kepala.

2. Pembesaran Limpa

Kerusakan sel darah sering kali terjadi pada pasien talasemia yang menyebabkan infeksi dalam tubuh. Limpa yang berfungsi untuk menangkal infeksi dan materi sisa yang tidak dibutuhkan tubuh mengalami pembesaran sehingga tidak bisa menguraikan sel darah yang rusak.

3. Penyakit Jantung

Pasien dengan talasemia yang semakin parah kondisinya memungkinkan terserang penyakit jantung.

4. Mudah Terkena Infeksi

Pasien dengan talasemia memiliki resiko tinggi terserang infeksi.

5. Kelebihan Zat Besi

Kelebihan zat besi ini merupakan salah satu masalah utama pasien talasemia. Selain dari dalam tubuh pasien dengan talasemia, kelebihan zat besi juga dipicu oleh seringnya melakukan transfusi darah.

6. Pertumbuhan Tubuh Berkurang

Pasien talasemia yang mengidap anemia akut mengakibatkan seseorang, khususnya anak-anak mengalami perlambatan pertumbuhan dan pada remaja akan menunda masa pubertas.

2.1.5 Patofisiologi Talasemia

Dalam keadaan normal, HbF (fetal hemoglobin) yang terdiri dari dua rantai α dan dua rantai γ terdapat pada eritrosit janin mulai dari minggu keenam kehamilan. Kemudian HbF mulai digantikan oleh HbA (adult hemoglobin) yang terdiri dari dua rantai α dan dua rantai β sejak sebelum kelahiran. Rantai γ digantikan dengan rantai β , berikatan dengan rantai α membentuk HbA. Reduksi dari rantai globin β menyebabkan penurunan sintesis dari HbA serta meningkatnya rantai globin α bebas. Hal ini menyebabkan terbentuknya eritrosit yang hipokromik dan mikrositik. Ketidakseimbangan sintesis rantai globin α dan β mempengaruhi derajat talasemia.

Presipitat yang terbentuk dari akumulasi rantai α membentuk badan inklusi pada eritrosit, menyebabkan kerusakan membran eritrosit serta destruksi dini eritroblas yang sedang berkembang di sumsum tulang. Kerusakan membran menyebabkan imunoglobulin dan komplemen berikatan dengan membran, memberi sinyal kepada makrofag untuk menyingkirkan prekursor eritroid dan eritrosit yang rusak. Sel retikuloendotelial menyingkirkan eritrosit abnormal dari limpa, hati, dan sumsum tulang sebelum masa hidupnya berakhir, sehingga tercipta keadaan anemia hemolitik.

Eritropoiesis yang tidak efektif serta hemolisis inilah tanda utama dari talasemia β . Eritrosit masih dapat mempertahankan produksi rantai γ , dimana rantai γ mampu berikatan dengan rantai α bebas yang berlebihan membentuk HbF. Karena pengikatan tersebut, kadar rantai α bebas

turun sehingga mengurangi gejala penyakit dan menyediakan hemoglobin tambahan yang mampu mengikat oksigen. Namun, kenaikan kadar HbF ini juga berakibat meningkatnya afinitas oksigen yang mengakibatkan terjadinya hipoksia. Keadaan anemia beserta hipoksia menstimulasi produksi eritropoietin. Eritropoietin merupakan sitokin yang menginduksi eritropoiesis, menghambat apoptosis dan mengizinkan sel progenitor eritroid berproliferasi. Eritropoiesis yang tidak efektif meningkat, menyebabkan perluasan dan deformitas tulang. Pada pasien yang tidak rutin menjalani transfusi, terjadi peningkatan eritropoiesis lebih dari normal.

Akibatnya, terjadi hiperplasia sumsum tulang 15-30 kali normal dengan manifestasi berupa fasies talasemia, penipisan korteks pada banyak tulang dengan kecenderungan terjadinya fraktur, dan penonjolan tulang tengkorak dengan penampakan “rambut berdiri/hair-on-end” pada foto sinar X. Fasies talasemia, atau disebut *facies Cooley*, khas pada talasemia akibat pembesaran tulang tengkorak dan tulang wajah dengan bentuk muka mongoloid. Pembesaran abdomen akibat pembesaran hati dan limpa terjadi karena destruksi eritrosit yang berlebihan dan hemopoiesis ekstramedular. Hemolisis ini juga menyebabkan ikterik. Eritropoiesis yang tidak efektif menghambat produksi hepcidin oleh hati. Hepcidin bertugas menghambat absorpsi besi dan pelepasan besi dari makrofag serta hepatosit.

Maka, pada talasemia beta terjadi peningkatan absorpsi besi serta pelepasan besi dari makrofag, berakibat penumpukan besi pada

sirkulasi dan kemudian pada organ-organ. Besi disimpan dalam jaringan dalam bentuk ferritin, yang kemudian terdegradasi menjadi hemosiderin, sehingga pada talasemia beta kadar ferritin serta hemosiderin meningkat. Mulainya gejala klinis talasemia β mayor terjadi berangsur-angsur. Pada umur 6-12 bulan, bayi tampak pucat, iritabel, anoreksia, demam, dan adanya pembesaran abdomen. Anemia berat menjadi nyata 3-6 bulan setelah lahir pada saat sintesis rantai γ tidak digantikan oleh sintesis rantai β .

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan gambaran anemia hipokromik berat dan mikrositosis. Karakteristik talasemia mayor adalah berkurangnya kadar hemoglobin <7 g/dl yaitu saat hipoksia mulai terjadi. Morfologi eritrosit abnormal, dengan banyak mikrosit, poikilosit bizzare teardrop cell, dan sel target. Rendahnya kadar hemoglobin dapat menimbulkan gejala seperti pusing, lesu, lelah, dan ketidakmampuan untuk berolahraga. Gangguan tumbuh kembang umum terjadi pada pasien talasemia mayor anak dan remaja disebabkan oleh anemia kronik dan penumpukan besi akibat transfusi rutin (Ribeil, 2017).

2.1.6 Penatalaksanaan Talasemia

Berikut adalah penatalaksanaan pada pasien talasemia menurut Rujito (2019) adalah sebagai berikut :

1. Transfusi darah

Transfusi darah pada pasien talasemia bertujuan untuk menekan *hematopoiesis ekstramedular* dan mengoptimalkan tumbuh kembang anak. Transfusi darah dilakukan apabila dari pemeriksaan laboratorium terbukti pasien menderita talasemia mayor, atau apabila $Hb < 7 \text{ g/dL}$ setelah 2x pemeriksaan dengan selang waktu lebih dari 2 minggu, tanpa adanya tanda infeksi atau didapatkan nilai $Hb > 7 \text{ g/dL}$ dijumpai, gagal tumbuh dan/atau *deformitas* tulang akibat talasemia.

2. Kelasi Besi

Kelebihan besi pada pasien talasemia bisa menimbulkan komplikasi jangka panjang di berbagai sistem organ. Pemberian kelasi besi dapat mencegah komplikasi kelasi besi dan menurunkan angka kematian pada pasien talasemia. Terapi kelasi besi bertujuan untuk *detoksifikasi* kelebihan besi dengan cara mengikat besi yang tidak terikat transferin di plasma dan mengeluarkan besi dari tubuh. Terapi kelasi besi memerlukan komitmen yang tinggi dan kepatuhan dari pasien maupun keluarga. Jenis kelasi besi yang dapat digunakan pasien secara kontinu yang baik adalah, dengan mempertimbangkan efektifitas, efek samping, ketersediaan obat, harga, dan kualitas hidup pasien. Untuk saat ini, ada tiga jenis kelasi besi yang digunakan yaitu, *deferoxamine*, *deferipron*, dan *deferasiroks*.

3. Nutrisi dan Suplementasi

Pasien talasemia umumnya mengalami *defisiensi* nutrisi akibat proses *hemolitik*, peningkatan kebutuhan nutrisi, dan *mordibitas* yang

menyertainya seperti kelebihan besi, diabetes, dan penggunaan kelasi besi. Pasien talasemia idealnya menjalani analisis diet untuk mengevaluasi asupan kalsium, vitamin D, folat, trace mineral (kuprum/ tembaga, zink, dan selenium), dan antioksidan (vitamin C dan E). Nutrien yang perlu diperhatikan pada pasien talasemia adalah zat besi. Suplementasi vitamin E 10 mg/kg atau 2x200 IU/hari selama 4 minggu dipercaya dapat meningkatkan kadar Hb dan askorbat plasma, dan dapat menjaga enzim antioksidan pada eritrosit sehingga kadarnya mendekati nilai normal.

4. Splenektomi

Splenektomi merupakan tindakan insisif untuk memotong splen atau limpa dalam tubuh. Splenektomi tidak akan menjadi alternatif ketika transfusi rutin dapat dilakukan sejak usia dini dan berlangsung secara adekuat. Tindakan splenektomi diindikasikan dalam keadaan seperti kebutuhan transfusi meningkat 1,5 kali lipat dibanding kebutuhan biasanya, *hipersplenisme, leukopenia* dan *trombositopenia*.

5. Transplantasi Sumsum Tulang

Sampai saat ini penatalaksanaan kuratif pada pasien talasemia mayor hanya transplantasi sumsum tulang belakang (*hematopoietic stem cell transplantation / HSCT*). Transplantasi dapat dipertimbangkan pada usia muda sebelum pasien mengalami komplikasi akibat kelasi besi. Berbagai kemungkinan komplikasi transplantasi hendaknya dipertimbangkan secara matang karena akan memperberat komplikasi yang sudah ada akibat penyakit dasarnya.

6. Vaksinasi

Pasien talasemia hendaknya mendapatkan vaksinasi secara optimal karena pasien talasemia merupakan sekelompok risiko tinggi akibat transfusi darah dan tindakan splenektomi. Status imunisasi perlu dievaluasi secara teratur dan segera dilengkapi. Pasien talasemia wajib melakukan vaksinasi hepatitis B karena pasien mendapatkan transfusi rutin. Pemantauan dilakukan setiap tahun dengan memeriksakan status hepatitis.

7. Psikososial

Pasien talasemia hidup dengan kondisi klinis dibawa sejak lahir. Gangguan psikologis sangat dekat dengan kehidupan para pasien talasemia. Stigma masyarakat yang menganggap negatif penyakit keturunan dapat berakibat pada rasa penyesalan dan menarik diri dari lingkungan. Pasien thalsaemia harus berada di lingkungan yang mendukung perkembangan emosional dan psikologis pasien talasemia agar dapat menciptakan kondisi yang apa adanya, tidak adanya *bullying*, keistimewaan ataupun retraksi. Kepercayaan diri yang meningkat dapat berpengaruh pada pengobatan dan akhirnya dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarganya (Rujito, 2019).

2.1.7 Dampak Talasemia

Sukri (2016) menjelaskan dampak yang akan diwasakan oleh seorang pasien talasemia meliputi tiga hal, yaitu :

1. Pertumbuhan

Dampak yang akan dirasakan oleh pasien talasemia adalah dari segi pertumbuhan. Hampir dipastikan pertumbuhan fisik seorang pasien talasemia akan mengalami perlambatan dan tertinggal dibanding dengan pertumbuhan fisik teman sebayanya yang normal. Namun, hal ini dapat diminimalisir dengan transfusi dan konsumsi kalsi besi yang teratur.

2. Pendidikan

Talasemia juga memberikan dampak yang signifikan di bidang pendidikan. Jarang sekali pasien talasemia bisa menyelesaikan pendidikannya sampai selesai. Hal ini disebabkan oleh jadwal terapi medis yang cukup menyita waktu dan menurunnya semangat belajar pasien talasemia, baik karena sakit maupun tekanan psikologis.

3. Psikologis

Pasien dengan talasemia terkadang memiliki perasaan tidak nyaman terhadap lingkungannya dan dalam pergaulan pun mereka akan cenderung tertutup, walaupun tentu tidak semua pasien talasemia seperti ini. Untuk itu, hal yang perlu dipikirkan saat ini adalah mengawasi kondisi psikologis pasien talasemia. Tentu saja ini merupakan kasus per kasus yang akan berbeda tiap individu, sehingga membutuhkan solusi yang bersifat individual pula.

2.2 Konsep Kelasi Besi

2.2.1 Definisi Kelasi Besi

Kelasi besi merupakan kebutuhan utama kedua yang mengiringi transfusi darah yang dilakukan setiap bulan selama hidup pada pasien talasemia mayor (Rujito, 2019). Kelasi besi merupakan salah satu dari serangkaian terapi pengobatan yang sama pentingnya seperti transfusi darah pada pasien talasemia mayor. Sederhananya, transfusi darah bertujuan untuk menjaga kestabilan Hb sedangkan kelasi besi bertujuan untuk menjaga kestabilan Fe (besi) dalam tubuh pasien talasemia mayor (Sukri, 2016). Terapi kelasi besi bertujuan untuk *destoksifikasi* kelebihan besi yaitu dengan mengikat besi yang tidak terikat transferin di plasma dan mengeluarkan besi dari tubuh. Pasien dengan talasemia akan mendapatkan perawatan kelasi besi bila kadar feritin serum darah sudah 1000 mg/ml, transfusi darah sudah diberikan sebanyak 10-20 kali atau sekitar 3-5 liter (Kemenkes, 2018).

2.2.2 Manfaat dan Permasalahan Zat Besi

Zat besi dalam tubuh sangat dibutuhkan untuk pembuatan sel darah merah yang baru. Sel darah merah berfungsi sebagai pegikat oksigen dari paru-paru dan menyebarkannya ke seluruh tubuh, sel darah merah juga mengikat *karbondioksida* dari jaringan tubuh dan mengeluarkannya melalui paru-paru. Zat besi dalam tubuh memiliki peranan yang penting, yaitu sebagai pengantar oksigen dalam tubuh, membantu pembentukan *hemoglobin*, membantu fungsi otak dan otot, meningkatkan kekebalan

tubuh, mengatur suhu tubuh, membantu pembentukan enzim, membantu *metabolisme*, mencegah anemia, dan membantu sintesis *neurotransmitter*. Seorang pasien talasemia yang menjalani transfusi secara berulang akan menyebabkan peningkatan jumlah zat besi dalam tubuhnya (Sukri, 2016).

Kelebihan zat besi awalnya akan disimpan oleh tubuh di sel hati yang diperkirakan bisa menampung sampai 20 gram zat besi. Zat besi akan menyebar dan menumpuk ke bagian organ tubuh lainnya seperti jantung, kulit, dan kelenjar endokrin apabila hati sudah tidak mampu lagi menampung kelebihan zat besi yang berlebih. Peningkatan jumlah zat besi yang melebihi kapasitas ini akan memicu permasalahan kesehatan tubuh. Penumpukan zat besi dalam jantung akan menyebabkan gagal jantung, penumpukan zat besi yang terjadi di kulit akan menyebabkan kulit menjadi berwarna hitam keabu-abuan. Sedangkan, jika penumpukan zat besi terjadi pada kelenjar akan menyebabkan terhambatnya pertumbuhan bagian bagian tubuh (Sukri, 2016).

2.2.3 Jenis Obat Kelasi Besi

Jenis kelasi besi yang terbaik adalah yang dapat digunakan pasien secara kontinu, dengan mempertimbangkan efektifitas, efek samping, ketersediaan obat, dan kualitas hidup pasien (Kemenkes, 2018). Ada 3 jenis obat utama kelasi besi yaitu :

1. Deferoxamine (desferal)

Deferoxamine merupakan jenis kelator besi yang banyak diteliti dan terbukti dalam penurunan mordibitas dan mortalitas pasien talasemia (Kemenkes, 2018). Pemberian jenis kelasi besi ini berlangsung selama 8-12 jam per harinya dengan dosis 30-60 mg/kg secara *subcutan* ataupun *intramuscular*. Deferoxamine ini tidak disarankan pada pasien di bawah usia 2 tahun karena risiko *toksisitas* yang tinggi. (Rujito, 2019).

2. Deferipron (Ferripron)

Deferipron merupakan jenis kelasi besi yang banyak digunakan di dunia yang mampu menurunkan penimbunan besi dalam tubuh, bahkan lebih efektif menurunkan besi di jantung dibandingkan deferoxamine. Dosis yang diberikan untuk jenis kelasi besi ini adalah 75-100 mg/kg per harinya dibagi dalam 3 dosis dan diberikan per oral setelah makan. Deferipron sirup dapat diberikan untuk anak berusia kurang dari 6 tahun yang belum mampu meminum tablet (Rujito,2019).

3. Deferasirox (Exjade)

Deferasirox merupakan jenis kelasi besi oral berupa tablet dengan dosis yang dianjurkan adalah 20-40 mg/kg, dapat diminum bersamaan dengan meminum minuman lain seperti jus dalam keadaan perut belum terisi makanan atau sebelum makan. Deferasirox memiliki *bioavailabilitas* yang sangat baik sehingga hanya perlu dikonsumsi 1 kali sehari (Rujito, 2019).

2.2.4 Efek Penggunaan Kelasi Besi

Efek pengobatan kelasi besi dapat dipantau dengan menggunakan indikator serum feritin ataupun metode yang lebih valid yaitu dengan mengukur LIC (*Liver iron Concentration*). LIC dapat dikatakan baik apabila <7000 ug/g berat kering hati atau feritin serum antara 1000 – 2500 ngmL. Namun perlu diingat untuk parameter terakhir ini tidak mempresentasikan nilai yang valid kadar besi dalam tubuh karena dapat dipengaruhi juga oleh infeksi atau inflamasi lainnya.

Pemberian kelasi besi harus dipantau, kemungkinan komplikasi atau efek sampingnya. Komplikasi yang dapat terjadi akibat terapi kleasi besi tergantung dari jenis kelator yang diberikan. Jenis kelasi besi deferoksamin dapat menyebabkan komplikasi pada pendengaran, gangguan penglihatan, gangguan fungsi hati dan ginjal serta menyebabkan gangguan pertumbuhan. Jenis kelasi besi deferiprone dapat menyebabkan neutropenia, gangguan fungsi hati dan gangguan ginjal. Sedangkan, jenis kelasi besi deferasirox dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dan ginjal (Kemenkes, 2018).

2.2.5 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Respon Terapi Kelasi Besi

- a. Keberhasilan terapi kelasi besi dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:
 - a) Jenis kelasi besi yang dikonsumsi
 - b) Dosis yang diberikan
 - c) Metabolisme *farmakokinetik kelator* dalam tubuh pasien

- d) Kepatuhan pasien
- b. Jika pasien tidak menunjukkan respon baik setelah melakukan terapi kelasi besi maka beberapa kemungkinan yang perlu dipertimbangkan yaitu :
 - a) Feritin serum kurang akurat memperkirakan aktual besi dalam tubuh
 - b) Asupan besi dalam diet yang lebih banyak dan tidak diperhitungkan secara tepat
 - c) Dosis dan frekuensi kelasi besi yang tidak adekuat
 - d) Pasien dengan kepatuhan yang buruk
 - e) *Metabolisme* kelator besi suboptimal (faktor genetik).

2.3 Konsep Pertumbuhan

2.3.1 Definisi Pertumbuhan

Pertumbuhan adalah proses meningkatnya ukuran sel oleh penambahan jaringan, dapat diamati pada seluruh organisme, bagian tubuh, sistem organ dan pada sel (Robbiyah, 2014). Pasien talasemia hampir dipastikan akan mengalami terlambatnya pertumbuhan fisik dibanding teman sebayanya yang normal. Namun, hal itu bisa di minimalisir dengan transfusi yang teratur dan konsumsi besi yang teratur (Sukri, 2016).

2.3.2 Patofisiologi Pertumbuhan pada Pasien Talasemia

Gangguan pertumbuhan pada pasien talasemia mayor disebabkan oleh multi faktor yaitu disebabkan oleh anemia kronis dan hipoksia, gangguan fungsi hati, defisiensi zink dan asam folat, *iron overload*, *toksisitas DFO*, faktor emosional, dan gangguan endokrin.pada tahap awal kehidupan, yaitu usia satu sampai lima tahun, faktor emosional, defisiensi zink dan asam folat serta anemia kronis dan hipoksia merupakan faktor penyebab terjadinya gangguan pertumbuhan pada pasien talasemia mayor. Penyakit kronis mempengaruhi kesehatan psikologis dan kepercayaan diri pasien talasemia mayor. Gangguan psikologis dapat mempengaruhi gangguan pertumbuhan dengan memengaruhi *hipofisis anterior* mengakibatkan terjadinya defisiensi GH.

Defisiensi zink merupakan faktor yang berperan dalam gangguan pertumbuhan pasien thlasemia mayor sebagai elemen penting pada banyak aktivitas metabolisme, seperti sintesis DNA ppada sel-sel pertumbuhan dan sintesis protein. Zink diabsorbsi pada usus kecil dan lebih dari 80% zink berkaitan dengan albumin dalam sirkulasi darah. Defisiensi zink dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan, kebotakan, diare dan kehilangan berat badan. Zink dieksresi melalui urin dan meningkat akibat hemolisis yang terjadi pada pasien talasemia, pemberian agen kelasi besi juga dapat meningkatkan ekskresi zink melalui urin.

Anemia kronis dan *hipoksia* terjadi apabila pasien talasemia mayor tidak mendapatkan transfusi yang adekuat, hal ini juga menyebabkan gangguan pertumbuhan, anak tumbuh lebih kecil dari saudara kandungnya yang normal. Hipoksia yang berat akan merangsang produksi *eritropoetin* dengan ekspansi yang terus menerus tetapi tidak efektif pada sumsum tulang yang menyebabkan hipersplenisme. Splenomegali meningkatkan konsumsi darah, meningkatkan kelebihan besi, memperburuk anemia yang memberikan pengaruh negatif terhadap pertumbuhan. Akan tetapi anemia kronis dan *hipoksia* tidak lagi memberikan kontribusi yang lama terhadap terjadinya gangguan pertumbuhan apabila pasien talasemia mayor mendapat transfusi secara teratur.

Transfusi darah yang diberikan secara teratur dan kadar Hb dipertahankan lebih dari 9 g/dL maka anak akan mengalami pertumbuhan dan perkembangan yang normal sampai usia 10-12 tahun. Pemberian transfusi yang regular pada pasien talasemia mayor menyebabkan terjadi *iron overload*. Hal ini dapat memicu terjadinya kerusakan jaringan akibat penumpukan radikal bebas pada organ. Transfusi darah yang diberikan secara teratur akan mengakibatkan pemenuhan kapasitas pengikatan besi transferin di tubuh, akibatnya besi bebas ini akan terakumulasi dalam darah. Tanpa intervensi terapi, besi bebas yang dikenal dengan *non transferin binding protein* (NTBI) akan bersirkulasi sistemik ke jaringan sebagai radikal bebas dan merusak

lemak, protein dan DNA sehingga menimbulkan kerusakan organ seperti hati jantung dan organ endokrin.

Setiap unit sel darah merah mengantarkan 200 sampai 250 mg besi melalui transfusi, tanpa pemberian transfusi sel darah merah akan meningkatkan risiko kerusakan organ. Kelebihan besi pada organ endokrin pada beberapa studi memperlihatkan kelainan endokrin, yang paling banyak adalah hipogonadotropik hipogonadisme, defisiensi GH, diabetes melitus, hipotiroid, hipoparatiroid dan insufiensi adrenal. Pengaruh hormonal sebagai penyebab gangguan pertumbuhan pada pasien talasemia mayor sangatlah kompleks, selain disebabkan oleh hipogonadisme, hipotiroidisme, jaras GH-IGF-I secara nyata berperan dalam gangguan pertumbuhan. Pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) didapati deposisi besi pada kelenjar hipofisis anterior. Deposi besi menyebabkan kerusakan hipofisis anterior yang mengakibatkan terganggunya jaras GH-IGF-I. Kerusakan pada hipofisis anterior menyebabkan pelepasan GH terganggu, yang mengakibatkan produksi IGF-I dan IGFBP3 oleh hati terganggu karena stimulasi GH terhadap hati berkurang, sehingga terjadi penurunan GH dan IGF-I. Defisiensi GH dan IGF-I mempengaruhi kecepatan pertumbuhan tulang pada lempeng pertumbuhan tulang.

Beberapa studi melaporkan prevalensi hipotiroidisme pada talasemia mayor, pada penelitian ini dijumpai hubungan yang signifikan antara perawakan pendek dengan hipotiroid. Hormon tiroid berperan penting dalam maturasi tulang, mempengaruhi sekresi GH,

mempengaruhi kondrosit secara langsung dengan meningkatkan sekresi IGF-I, serta memacu maturasi kondrosit. Kadar ferritin yang tinggi selama dekade pertama kehidupan akibat pemberian transfusi mengakibatkan terjadinya perawakan pendek, keadaan ini merupakan indikasi untuk pemberian terapi *iron chelating agent* yang berguna untuk mencegah atau membatasi komplikasi ini.

2.3.3 Prosedur Penilaian gangguan Pertumbuhan

Gangguan pertumbuhan merupakan komplikasi yang sering dijumpai pada pasien talasemia mayor. Beberapa pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai gangguan pertumbuhan yang terjadi pada pasien talasemia mayor adalah sebagai berikut :

1. Pengukuran tinggi badan berdiri atau duduk. Pengukuran ini dilakukan setiap 6 bulan, pengukuran tinggi badan ini selanjutnya diproyeksikan pada kurva pertumbuhan sesuai usia dan jenis kelamin. Kurva pertumbuhan digunakan untuk memantau pertumbuhan anak sesuai dengan populasi acuannya.
2. Pengukuran Potensial Tinggi Genetik (PTG). Oleh karena faktor genetik mempunyai pengaruh penting terhadap pertumbuhan dan potensi tinggi seorang anak, maka sangat penting menilai perawakan dari orang tua dan saudara kandung anak tersebut. Perkiraan tinggi dewasa seorang anak berhubungan dengan target tinggi kedua orang tua.

3. Menilai kecepatan pertumbuhan. Pertumbuhan merupakan suatu proses yang dinamik, sehingga diperlukan pengukuran yang berkala untuk mengukur kecepatan pertumbuhan dalam satuan waktu. Minimal harus ada dua titik pengukuran supaya dapat menilai kecepatan pertumbuhan. Dengan demikian dapat dilihat pola pertumbuhan anak, apakah sejajar dengan persentil atau melenceng. Anak dengan gangguan pertumbuhan akan mengalami pertumbuhan di bawah persentil 25 pada kurva kecepatan pertumbuhan.
4. Pemeriksaan status pubertas. Sebagaimana telah dikatakan di atas bahwa keterlambatan pubertas berpengaruh terhadap gangguan pertumbuhan pada pasien talasemia. Penumpukan besi pada *sel gonad* pada *hipofisis anterior* menyebabkan berkurangnya sekresi *hipofisis anterior* yang memicu terjadinya hipogonadotropik hipogonadisme dan pubertas terlambat. Oleh sebab itu perlu dilakukan penilaian status pebertas. Status pubertas dapat dinilai dengan menggunakan skala *Tanner*. Pemeriksaan ini harus dilakukan setiap 6 bulan sejak usia 10 tahun sampai mencapai perkembangan seksual yang lengkap. Untuk menilai volume testis dengan menggunakan *Orchidometer (Prader)*.
5. Menilai maturasi tulang. Maturasi tulang dapat diamati secara langsung dengan melihat pertumbuhan lempeng epifisis dengan menggunakan *X-ray*. Pada anak normal, didapati pusat perkembangan epifisis sesuai usia, yang memungkinkan untuk dihasilkannya standart maturasi tulang pada masing jenis kelamin

selama masa anak dan remaja. Usia tulang (*bone age*) merupakan pengukuran kuantitatif maturasi fisik tulang, caranya adalah dengan membandingkan *Wrist X-ray* pasien dengan *Wrist X-ray* normal untuk laki-laki dan perempuan seperti yang terlihat pada atlas *Greulich and Pyle*. Kegunaan dari penilaian usia tulang ini adalah untuk memonitor potensi pertumbuhan dari waktu ke waktu, dapat juga digunakan untuk menentukan perkiraan tinggi dewasa.

6. Pemeriksaan darah rutin, jumlah ferritin, fungsi hati dan zink, elektrolit dan urin rutin.
7. Pemeriksaan fungsi tiroid (T3,T4,TSH), GH dan IGF-I.

2.4 Konsep Kepatuhan

2.4.1 Definisi Kepatuhan

Kepatuhan adalah perilaku individu (seperti: minum obat, mematuhi diet atau melakukan perubahan gaya hidup) sesuai anjuran terapi dan kesehatan (Kozier, 2010). Menurut Sarafino dalam Yetti dkk (2011) mendefinisikan kepatuhan sebagai tingkat pasien melaksanakan cara pengobatan dan perilaku yang disarankan oleh dokternya.

2.4.2 Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan

Berikut merupakan faktor yang mempengaruhi kepatuhan menurut Kozier (2010) :

- a. Motivasi klien untuk sembuh
- b. Tingkat perubahan gaya hidup yang dibutuhkan

- c. Persepsi keparahan masalah kesehatan
- d. Kesulitan memahami dan melakukan perilaku khusus
- e. Tingkat gangguan penyakit atau rangkaian terapi
- f. Keyakinan bahwa terapi yang diprogramkan akan membantu atau tidak membantu
- g. Kerumitan, efek samping yang diajukan
- h. Warisan budaya tertentu yang membuat kepatuhan menjadi sulit dilakukan
- i. Tingkat kepuasan dan kualitas serta jenis hubungan dengan penyediaan layanan kesehatan.

Sedangkan menurut Neil dalam Triwibawa (2018), faktor-faktor yang mempengaruhi ketidakpatuhan digolongkan menjadi empat bagian, yaitu :

a. Pemahaman tentang instruksi

Tidak seorang pun dapat mematuhi instruksi jika salah paham tentang instruksi yang diberikannya. Terkadang hal ini disebabkan oleh kegagalan petugas kesehatan dalam memberikan informasi yang lengkap, penggunaan istilah-istilah media dan memberikan banyak instruksi yang harus diingat oleh pasien.

b. Kualitas interaksi

Kualitas interaksi antara petugas kesehatan dan pasien merupakan bagian penting dalam menentukan derajat kepatuhan. Jadi konsultasi

yang pendek tidak akan menjadi tidak produktif jika diberikan perhatian untuk meningkatkan kualitas interaksi.

c. Isolasi Sosial dan Keluarga

Keluarga dapat menjadi faktor yang sangat berpengaruh dalam menentukan keyakinan dan nilai kesehatan individu serta dapat juga menentukan tentang pengobatan yang dapat mereka terima. Keluarga juga memberi dukungan dan membuat keputusan mengenai perawatan dari anggota keluarga yang sakit.