

## Deteksi Dini Thalassemia

**Diyah Kristanty R**

Departemen Patologi Klinik,  
Fakultas Kedokteran,  
Universitas Indonesia,  
Jakarta

Penulis korespondensi:

Dra. Diyah Kristanty Rediyanto, M.Si  
Departemen Patologi Klinik,  
Fakultas Kedokteran,  
Universitas Indonesia  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430  
Indonesia  
E-mail : diyah.kristanty@ui.ac.id ;  
diyahkristanty@yahoo.co.id

### ABSTRAK

Thalassemia merupakan penyakit genetik yang menyerang eritrosit. Penyakit ini adalah kelainan bawaan yang ditandai dengan gangguan sintesis satu atau lebih rantai globin dari molekul hemoglobin. Hal ini dianggap merupakan penyakit keturunan (kelainan genetik) akibat kelainan sel darah merah yang dapat menyebabkan penderita harus melakukan transfusi darah sepanjang usianya. Karena penyakit thalassemia ini merupakan penyakit genetik atau bawaan yang diturunkan berdasarkan hukum Mendel, jika dua pembawa sifat/thalassemia minor menikah, maka mereka berpeluang mempunyai 25% anak yang sehat, 50% anak sebagai pembawa sifat dan 25% anaknya sebagai penderita thalassmeia mayor. Dengan terjadinya peningkatan kasus thalassemia di dunia menyebabkan para pemerhati thalassemia menjadi khawatir, sehingga mendorong terbentuknya program pencegahan thalassemia, mengingat permasalahan yang timbul jika hanya fokus pada pengobatan dan penanganan penderita. Dewasa ini, WHO sudah melakukan berbagai upaya untuk pencegahan persebaran thalassemia dan varian Hb seperti melalui kegiatan skrining massal rutin, konseling genetik, dan diagnosis prenatal. Deteksi dini terhadap tersangka thalassemia beta minor dengan melakukan skrining awal menggunakan indikator panel sel darah merah yang sederhana pada target yang belum diketahui maupun yang diduga memiliki resiko pembawa sifat thalassemia karena adanya anggota keluarga yang penderita. Pengetahuan tentang thalassemia sudah dapat diberikan pada bangku sekolah kepada para remaja atau kepada calon pengantin yang ingin melaksanakan perkawinan sehingga dapat melakukan deteksi dini sebelum menikah dan tidak ada keturunan yang memiliki penyakit thalassemia ini. Tingkat keberhasilan deteksi dini Thalassemia akan dapat dilihat pada meningkatnya kesadaran masyarakat untuk pemeriksaan secara mandiri terutama sebelum melaksanakan pernikahan agar dapat menghindari kelahiran bayi penderita Thalassemia dengan segala resiko yang akan menyertainya.

### ABSTRACT

Thalassemia is a genetic disease that attacks erythrocytes. This disease is an inherited disorder characterized by impaired synthesis of one or more of the globin chains of the hemoglobin molecule. This is considered a hereditary disease (genetic disorder) due to abnormalities in red blood cells which can cause sufferers to have to do blood transfusions throughout their age. Because thalassemia is a genetic or congenital disease that is inherited based on Mendel's law, if two carriers of the trait/thalassemia minor marry, they have a 25% having healthy children, 50% of the children as carriers and 25% of their children as sufferers of thalassemia major. The increase in cases of thalassemia in the world has caused thalassemia observers to worry, thus encouraging the formation of a thalassemia prevention program, considering the problems that arise if you only focus on treating and treating sufferers. Currently, WHO has made various efforts to prevent the spread of thalassemia and Hb variants, such as through routine mass screening activities, genetic counseling, and prenatal diagnosis. Early detection of suspected

beta thalassemia minor by conducting initial screening using a simple red blood cell panel indicator on targets that are unknown or suspected to have a risk of carrying thalassemia traits due to the presence of family members with sufferers. Knowledge about thalassemia can already be given at school to teenagers or those who are getting married, so that early detection can be carried out before marriage and no offspring will have this thalassemia disease. The success rate of early detection of Thalassemia can be seen in the increasing public awareness for independent examinations, especially before carrying out marriages in order to avoid the birth of babies with Thalassemia with all the risks.

## PENGERTIAN THALASSEMIA

Thalassemia adalah kelainan darah bawaan yang ditandai oleh kurangnya protein pembawa oksigen (hemoglobin) dan jumlah sel darah merah dalam tubuh yang kurang dari normal. Dianggap suatu penyakit keturunan yang diakibatkan oleh kegagalan pembentukan salah satu dari empat rantai asam amino yang membentuk hemoglobin, sehingga hemoglobin tidak terbentuk sempurna. Tubuh tidak dapat membentuk sel darah merah yang normal, sehingga sel darah merah mudah rusak atau berumur pendek kurang dari 120 hari. Hal ini dianggap merupakan penyakit keturunan (kelainan genetik) akibat kelainan sel darah merah yang dapat menyebabkan penderita harus melakukan transfusi darah sepanjang usianya. Kelainan ini membuat penderitanya mengalami anemia atau kurang darah yang membuat penderitanya mudah lelah dan lemas. Penyakit yang semula ditemukan di sekitar Laut Tengah ini ternyata tersebar luas sepanjang garis khatulistiwa, termasuk Indonesia. Tidak kurang dari 300.000 bayi dengan kelainan berat penyakit ini dilahirkan setiap tahun di dunia, sedangkan jumlah penderita thalassemia heterosigotnya tidak kurang dari 250 juta orang.<sup>1</sup>

Thalassemia merupakan salah satu jenis penyakit genetik terbanyak di dunia yang ditandai dengan tidak terbentuk atau berkurangnya salah satu rantai globin baik itu - $\alpha$  ataupun - $\beta$  yang merupakan komponen penyusun utama molekul hemoglobin normal. Akibatnya hemoglobin tidak dapat mengangkut O<sub>2</sub> dalam jumlah yang cukup, oleh karena itu penderita thalassemia mengalami anemia sepanjang hidupnya. Thalassemia dibedakan menjadi thalassemia alfa jika menurunnya sintesis pada rantai alfa globin dan thalassemia beta jika terjadi penurunan sintesis pada rantai

beta globin. Thalassemia dapat terjadi dari ringan sampai berat. Thalassemia beta diturunkan dari kedua orang tua pembawa Thalassemia dan menunjukkan gejala klinis yang paling berat, keadaan ini disebut juga Thalassemia mayor. Penderita Thalassemia mayor akan mengalami anemia dikarenakan terjadi penghancuran hemoglobin dan membuat penderita harus menjalani transfusi darah seumur hidup setiap satu bulan sekali.

Berdasarkan hal tersebut thalassemia dibedakan menjadi thalassemia - $\alpha$  dan thalassemia - $\beta$ . Secara klinis thalassemia dibagi menjadi:

1. Thalassemia mayor, di mana pasien memerlukan transfusi darah yang rutin dan adekuat seumur hidupnya. Berdasarkan hasil penelitian Eijkman tahun 2012, diperkirakan angka kelahiran bayi dengan thalassemia mayor sekitar 20% atau 2.500 anak dari jumlah penduduk Indonesia ± 240 juta
2. Thalassemia minor, merupakan pembawa sifat, di mana pasien hidup seperti orang normal, tidak mengalami perubahan penampilan fisik dan tidak bergejala sama sekali. Namun individu ini memiliki risiko mempunyai anak dengan Thalassemia jika menikah dengan sesama pasien Thalassemia mayor atau Thalassemia minor.
3. Thalassemia intermedia, merupakan individu di mana memiliki kadar Hemoglobin (Hb) yang lebih rendah (berkisar 8-10 g/dL), sehingga tetap memerlukan transfusi darah namun tidak rutin, sering tanpa gejala, secara kasat mata tampak normal, disebut juga sebagai pembawa sifat thalassemia. Beberapa kasus memerlukan pengobatan rutin untuk mencegah komplikasi lebih lanjut di mana pasien membutuhkan perhatian khusus dengan kontrol secara berkala.

Sampai saat ini Thalassemia belum bisa disembuhkan, namun dapat dicegah perkembangan kasusnya dengan mencegah kelahiran bayi Thalassemia Mayor. Hal ini dapat dilakukan dengan cara menghindari pernikahan antar sesama pembawa sifat, atau mencegah kehamilan pada pasangan pembawa sifat Thalassemia yang dapat diketahui melalui upaya deteksi dini terhadap populasi tertentu yang tergolong resiko tinggi antara lain anggota keluarga yang mana diantara anggota keluarganya ada yang menderita Thalassemia mayor atau minor.

Untuk melaksanakan pencegahan ini dibutuhkan kerjasama berbagai pihak yang berhubungan dengan pernikahan antara lain,

persyaratan pemeriksaan kesehatan pra-nikah dengan memasukkan salah satu poin ke dalam form pemeriksaan salah satu marker jumlah sel darah merah (*erythrocyte*).

Yayasan Thalassemia Indonesia (YTI) yang merupakan satu-satunya badan yang sangat perduaan terhadap pasien-pasien penderita Thalassemia sejak tahun 1987, terjadi peningkatan kasus thalassemia yang terus menerus. Sejak tahun 2012 sebanyak 4.896 kasus hingga bulan Juni Tahun 2021 data penyandang thalassemia di Indonesia sebanyak 10.973 kasus.<sup>2</sup>

#### A. ETHIOLOGI THALASSEMIA

Banyaknya angka kejadian thalassemia didunia menyebabkan para pemerhati thalassemia menjadi khawatir sehingga mendorong terbentuknya program pencegahan thalassemia. Tujuan program pencegahan ini dibentuk agar bisa memotong rantai pewaris thalassemia dengan menekan perkawinan sesama pembawa sifat yang dapat menurunkan angka kelahiran penderita thalassemia baru di banyak negara. Telah diterapkan di beberapa negara program pencegahan nasional yang komprehensif meliputi edukasi, skrining pembawa sifat, diagnosis pra natal serta konseling genetik. Tujuan dari dilakukan edukasi yaitu untuk meningkatkan pemahaman masyarakat terkait pentingnya melakukan skrining.<sup>3,4</sup>

Semakin dini diagnosis thalassemia ditegakkan dan semakin cepat anak mendapatkan transfusi darah yang adekuat, maka harapan dan kualitas hidup anak tersebut akan semakin baik. Oleh karena itu orangtua harus mewaspadai tanda atau gejala klinis yang timbul walaupun hanya ringan dan jangan mengabaikannya. Gejala tersebut antara lain anak akan tampak pucat akibat turunnya kadar hemoglobin (Hb), kadang anak terlihat kuning, ikterus akibat hemolis yang berat dan dapat disertai tanda gangguan fungsi jantung ungkap Dr. dr.Pustika Amalia Wahidiyat, SpA-K.<sup>5</sup>

Karena penyakit thalassemia ini merupakan penyakit genetik atau bawaan yang diturunkan berdasarkan hukum Mendel, jika dua pembawa sifat/thalassemia minor menikah, maka mereka berpeluang mempunyai 25% anak yang sehat, 50% anak sebagai pembawa sifat dan 25% anaknya sebagai penderita thalassmeia mayor. Peluang ini terjadi pada setiap konsepsi/kehamilan, karenanya bisa saja dalam 1 keluarga semua anaknya merupakan pengidap thalassemia mayor, atau malah mungkin tampak sehat, karena tidak memberikan gejala sama

sekali, tetapi belum tentu mereka sehat, karena tetap mempunyai peluang sebagai thalassemia minor. Oleh karena itu jika kedua orangtua diketahui sebagai pembawa sifat thalassemia harus sesegera mungkin memeriksakan diri mereka dan anak keturunannya untuk segera dapat segera diidentifikasi sedini mungkin.

Penyakit thalassemia sendiri membawa banyak sekali komplikasi kepada penderitanya. Di dunia umumnya komplikasi mulai terjadi pada awal dekade kedua kehidupan, namun di Asia termasuk Indonesia komplikasi muncul lebih cepat. Hal ini terjadi biasanya terjadi karena beberapa faktor, yaitu keadaan anemia kronik atau kelebihan zat besi akibat rendahnya kepatuhan atau keterbatasan dalam menggunakan obat kelasi besi. Kelebihan besi akan menyebabkan penumpukan diberbagai organ terutama kulit, jantung, hati dan kelenjar endokrin, sehingga terjadilah kardiomiopati, perdarahan akibat rusaknya organ hati, diabetes mellitus, gangguan pertumbuhan, seperti perawakan tubuh yang pendek, infertilitas, hipogonadisme, kulit hitam dan juga bentuk muka yang berubah atau dikenal sebagai *facies Cooley*, disertai osteoporosis bahkan dapat terjadi fraktur patologis. Selain itu didapatkan juga limpa dan hati yang membesar sehingga menyebabkan perut anak dengan thalassemia tampak besar.

Penumpukan besi di organ-organ seperti hati dan jantung sangat berbahaya karena dapat mengakibatkan kematian. Selain itu besi juga merupakan media yang baik untuk pertumbuhan kuman, oleh karena itu penumpukan kadar besi berlebih dalam tubuh dapat menjadikan anak dengan thalassemia rentan terhadap penyakit infeksi.

Seiring dengan semakin majunya penelitian, perkembangan obat yang dapat mengurangi penimbunan besi didalam tubuh yang dikenal sebagai obat kelasi besi juga semakin pesat. Jika dahulu obat kelasi besi hanya dapat diberikan melalui jalur injeksi/suntikan, namun saat ini sudah dapat dibuat sediaan obat dalam bentuk tablet dan sirup, yang diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien thalassemia, untuk secara rutin mengonsumsi seumur hidupnya.

Memakai obat kelasi besi adekuat sangat dianjurkan untuk mencegah munculnya komplikasi akibat kelebihan zat Fe (*ferro*) yang merupakan suatu zat oksidan yang sangat kuat. Mengonsumsi makanan yang bergizi sangat diperlukan oleh anak-anak penderita

thalassemia. Pasien thalassemia biasanya mempunyai postur tubuh yang kecil, kurus juga pendek, hal ini dapat diakibatkan karena kekurangan oksigen yang terjadi terus-menerus pada jaringan.

Pembesaran limpa juga menyebabkan turunnya napsu makan, sehingga kondisi tersebut dapat menyebabkan gangguan penyerapan dan penggunaan zat-zat gizi yang pada akhirnya menyebabkan gangguan pertumbuhan juga penurunan imunitas tubuh.

Penyakit ini tidak dapat diobati tetapi dapat dicegah dengan melakukan skrining pranikah untuk pasangan yang akan menikah sangat diperlukan, kemudian dilanjutkan dengan prenatal diagnosis pada usia kehamilan 12-17 minggu, agar pasangan tersebut mengetahui risiko yang kemungkinan akan dialami oleh anaknya kelak dan terapi yang adekuat dapat diberikan sedini mungkin. Selain itu skrining dapat dilakukan secara retrospektif pada semua anggota keluarga yang mempunyai riwayat thalassemia di dalam keluarga mereka.

## B. EPIDEMIOLOGI THALASSEMIA

Penyakit thalassemia ini dapat terjadi dikarenakan kurangnya pengetahuan masyarakat dan sosialisasi/ edukasi ke masyarakat minim atau tidak adekuat. Beberapa hasil penelitian membuktikan bahwa masyarakat yang teredukasi dengan baik akan meningkatkan kesadaran tentang thalassemia dan bahaya dari penyakit tersebut.<sup>6,7</sup>

Pasien dengan thalassemia mayor memiliki anemia hemolitik kronis yang parah dan membutuhkan transfusi darah secara teratur sejak usia dini. Terapi transfusi darah kronis biasanya dikombinasikan dengan terapi kelasi besi (ICT) untuk mencegah komplikasi akibat kelebihan zat besi, seperti morbiditas jantung, penyakit hati, dan disfungsi endokrin.<sup>8</sup>

Secara tradisional, thalassemia lebih sering terjadi di wilayah tertentu di dunia seperti Mediterania, Timur Tengah, dan Asia Tenggara. Namun, prevalensi thalassemia meningkat di wilayah lain, termasuk Eropa Utara dan Amerika Utara, terutama karena migrasi. Migrasi telah meningkatkan prevalensi penyakit di daerah yang secara tradisional diyakini memiliki prevalensi rendah, sementara, pada saat yang sama, program pencegahan dan skrining di daerah endemik telah mengurangi jumlah individu yang terkena.

Menurut laporan tahun 2008 dari WHO (Organisasi Kesehatan Dunia),<sup>9</sup> lebih dari 40.000

bayi lahir dengan thalassemia setiap tahun, di antaranya sekitar 25.500 memiliki thalassemia yang bergantung pada transfusi. Jumlah bayi baru lahir tiap tahun dengan thalassemia di Asia Tenggara dilaporkan 20.420, 9.914 di wilayah Mediterania Timur, 1.019 di Eropa, dan 341 di Amerika Utara, Tengah, dan Selatan.<sup>10</sup> Di Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki penduduk pembawa thalassemia, di mana frekuensi pembawa thalassemia di Indonesia adalah sekitar 3-8%. Di beberapa daerah mencapai 10%, artinya bahwa 3-8 dari 100 penduduk merupakan pembawa gen thalassemia, di mana angka kelahiran rata-rata 23% dengan jumlah populasi penduduk sebanyak 240 juta, diperkirakan akan lahir 3.000 bayi pembawa gen thalassemia tiap tahunnya.<sup>11</sup>

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesda) tahun 2007, menunjukkan bahwa prevalensi nasional thalassemia adalah 0,1%. Data Pusat Thalassemia Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo sampai dengan akhir tahun 2008 terdaftar 1.455 pasien yang terdiri dari 50% thalassemia β, 48,2% thalassemia β/HbE dan 1,8% pasien thalassemia α.<sup>12</sup>

Menurut Dr. dr. Pustika Amalia Wahidiyat, SpA-K,<sup>5</sup> berdasarkan data dari Lembaga Eijkman angka kejadian thalassemia-α di Indonesia sekitar 2,6-11%, banyak ditemukan di Pulau Sulawesi, yaitu pada suku Bugis ataupun suku Kajang. Sedangkan thalassemia -β, ditemukan rata-rata sekitar 3-10%, dengan pembawa sifat terbanyak ditemukan di Pulau Sumatera dan sekitarnya, hampir 10% di daerah Palembang. Di Pulau Jawa angka pembawa sifat sebesar 5%. Sedangkan untuk kelainan hemoglobinopati, pembawa sifat hemoglobin E ditemukan sebesar 1,5-33% dan terbanyak didapatkan di Pulau Sumba.

## C. PATOFISIOLOGI THALASSEMIA

Pada keadaan normal, disintesis hemoglobin A (adult : A1) yang terdiri dari 2 rantai alfa dan dua rantai beta, kadarnya mencapai lebih kurang 95% dari seluruh hemoglobin. Sisanya terdiri dari hemoglobin A2 yang mempunyai 2 rantai alfa dari 2 rantai delta sedangkan kadarnya tidak lebih dari 2% pada keadaan normal. Hemoglobin F (*foetal*) setelah lahir fetus senantiasa menurun dan pada usia 6 bulan mencapai kadar seperti orang dewasa, yaitu tidak lebih dari 4% pada keadaan normal. Hemoglobin F terdiri dari 2 rantai alfa dan 2 rantai

gamma. Pada penderita thalassemia satu atau lebih dari satu rantai globin kurang diproduksi sehingga terdapat kelebihan rantai globin karena tidak ada pasangan dalam proses pembentukan hemoglobin normal orang dewasa (HbA). Kelebihan rantai globin yang tidak terpakai akan mengendap pada dinding eritrosit. Keadaan ini menyebabkan eritropoiesis tidak efektif dan eritrosit memberikan gambaran anemia hipokrom dan mikrositer.

Pada thalassemia beta produksi rantai beta terganggu, mengakibatkan kadar Hb menurun sedangkan produksi HbA2 dan atau HbF tidak terganggu karena tidak memerlukan rantai beta dan justru memproduksi lebih banyak dari pada keadaan normal, mungkin sebagai usaha kompensasi. Eritropoiesis di dalam susunan tulang sangat giat, dapat mencapai 5 kali lipat dari nilai normal, dan juga serupa apabila ada eritropoiesis ekstra medular hati dan limfa.<sup>13</sup> Masing-masing HbA yang normal terdiri dari empat rantai globin sebagai rantai polipeptida, di mana rantai polipeptida tersebut terdiri dari 12 dua rantai polipeptida alfa dan dua rantai polipeptida beta. Empat rantai tersebut bergabung dengan empat kompleks heme untuk membentuk molekul hemoglobin, pada thalassemia beta sintesis rantai globin beta mengalami kerusakan. Eritropoiesis menjadi tidak efektif, hanya sebagian kecil eritrosit yang mencapai sirkulasi prifer dan timbul anemia.

Anemia berat yang berhubungan dengan thalassemia beta mayor menyebabkan ginjal melepaskan erythropoietin yaitu hormon yang menstimulasi bone marrow untuk menghasilkan lebih banyak sel darah merah, sehingga hematopoiesis menjadi tidak efektif, eritropoiesis yang meningkat mengakibatkan hyperplasia dan ekspansi sumsum tulang, sehingga timbul deformitas pada tulang. Eritropoietin juga merangsang jaringan hematopoiesis ekstra meduler di hati dan limpa sehingga timbul hepatosplenomegali. Efek lain dari anemia adalah meningkatnya absorpsi besi dari saluran cerna yang menyebabkan penumpukan besi berkisar 2-5 gram per tahun.<sup>14</sup>

#### D. KLASIFIKASI THALASSEMIA

Klasifikasi Klinis Thalassemia berdasarkan kelainan klinis, thalassemia terbagi atas tiga (3) pembagian utama yaitu: thalassemia mayor, thalassemia intermedia dan thalassemia minor. Kriteria utama untuk membagi 3 bagian itu berdasar atas gejala dan tanda klinis serta

kebutuhan transfusi darah yang digunakan untuk terapi suportif pasien thalassemia.

- i. Thalassemia Mayor adalah keadaan klinis thalassemia yang paling berat. Thalassemia mayor merupakan kelainan darah merah yang diturunkan secara autosomal resesif akibat adanya kelainan pada gen yang menjadi protein globin darah merah. Kelainan gen tersebut dapat merupakan delesi pada gen globin rantai alfa yang terletak pada kromosom 16 atau mutasi titik pada gen globin rantai beta yang terletak pada kromosom 11. Akibat kelainan pada gen globin tersebut, pembentukan rantai alfa atau beta terganggu sehingga hemoglobin tidak terproduksi dengan baik dan terjadi percepatan penghancuran sel darah merah. Oleh sebab itu, penderita thalassemia mayor harus mendapatkan transfusi darah rutin setiap bulan.
- ii. Thalassemia Intermedia, sama seperti halnya dengan thalassemia mayor, individu dengan thalassemia intermedia terjadi akibat kelainan pada 2 kromosom yang menurun dari ayah dan ibunya. Perbedaan ada pada jenis gen mutan yang menurun. Individu thalassemia mayor menurun 2 gen mutan bertipe mutan berat, sedangkan pada thalassemia intermedia 2 gen tersebut merupakan kombinasi mutan berat dan ringan, atau mutan ringan. Onset awitan atau kenampakan klinis dari thalassemia intermedia tidak seawal thalassemia mayor. Diagnosis awal bisa terjadi pada usia belasan tahun atau bahkan pada usia dewasa. Secara klinis thalassemia intermedia menunjukkan gejala dan tanda yang sama dengan thalassemia mayor namun lebih ringan dari gambaran thalassemia mayor. Pasien intermedia tidak rutin dalam memenuhi transfusi darahnya, terkadang hanya 3 bulan sekali, 6 bulan sekali atau bahkan 1 tahun sekali. Namun pada keadaan tertentu, keadaan intermedia dapat jatuh ke keadaan mayor jika tubuh mengeluarkan darah yang cukup banyak atau tubuh memerlukan metabolisme yang tinggi seperti keadaan infeksi yang menahun, kanker atau keadaan klinis lain yang melemahkan sistem fisiologis hematologi atau sistem darah. Pasien thalassemia intermedia ini dapat cenderung menjadi mayor ketika anemia kronis tidak tertangani dengan baik dan sudah menyebabkan gangguan organ-organ seperti hati, ginjal, pankreas dan limpa.<sup>15</sup>
- iii. Thalassemia Minor, bisa juga disebut sebagai pembawa sifat, traits, pembawa mutan, atau

karier thalassemia. Karier thalassemia tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini bisa dipahami karena abnormalitas gen yang terjadi hanya melibatkan salah satu dari dua kromosom yang ada dikandungannya, bisa dari ayah atau dari ibu. Satu gen yang normal masih mampu memberikan kontribusi untuk proses hematopesis yang cukup baik.

#### E. DIAGNOSIS THALASSEMIA

Menurut laporan Yayasan Thalassemia Indonesia-Perhimpunan Orang tua Penderita Thalassemia (YTI-POPTI) Pusat, tercatat ada 5.501 penderita thalassemia di Indonesia dan sekitar 35% atau 1.751 orang di antaranya berasal dari Jawa Barat. Sesuai dengan distribusi geografis untuk thalassemia beta yang terkonsentrasi pada lintasan "thalassemia belt" yang terbentang dari bagian timur Mediterania, melewati Timur Tengah dan India lalu ke bagian selatan Asia sampai ke bagian selatan Afrika Utara dan Indonesia termasuk di dalamnya.

Salah satu tanda khas dari thalassemia mayor adalah *Facies Cooley* (Gambar 1), gejala klinis thalassemia terutama disebabkan oleh anemia, hipoksia dan kerusakan membran eritrosit bentuk heterozigot. Thalassemia biasanya asimtotik dan hanya menunjukkan gejala anemia ringan hingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan klinis atau pemeriksaan laboratorium biasa. Untuk mendeksnnya diperlukan diagnosis molekuler untuk menentukan jenis mutasi yang terjadi.



Gambar 1. Ilustrasi facies cooley (*bird face*) Sumber: Google

- a. Pemeriksaan fisik manifestasi dari thalassemia beta mayor timbul pada enam bulan kedua kehidupan ketika HbF digantikan oleh HbA. Pasien nampak pucat, bentuk muka mongoloid (*facies cooley*), dapat ditemukan icterus, gangguan pertumbuhan, *splenomegaly* dan *hepatomegaly* yang menyebabkan perut membesar, fraktur patologis yang disebabkan karena adanya *hyperplasia marrow*, warna kulit keabuan sebagai akibat dari akumulasi besi dalam kulit, juga ditemukan maloklusi sebagai akibat dari pertumbuhan yang berlebihan dari maxilla.<sup>16</sup>
- b. Pemeriksaan diagnostik pada pasien thalassemia beta mayor meliputi pemeriksaan umum, pemeriksaan lanjut dan pemeriksaan khusus. Pemeriksaan umum meliputi Hb, MCV, MCH, morfologi sel darah merah (apusan darah), retikulosit, fragilitas osmotic.
- c. Pemeriksaan lanjutan meliputi analisis Hb terhadap kadar HbF, HbA dan elektroforesis hemoglobin, kadar besi, saturasi transferrin dan ferritin. Pemeriksaan khusus meliputi:
  - 1) Analisis DNA untuk menentukan jenis mutasi penyebab thalassemia.
  - 2) Anemia dengan kadar Hb berkisar 2-9 g/dL, kadar MCV dan MCH berkurang, retikulosit biasanya meningkat dan fragilitas osmotic menurun.
  - 3) Gambaran darah tepi memperlihatkan mikrositik hipokrom, fragmentasi, sel target dan normoblast.
  - 4) Kadar HbF meningkat antara 10-19%, kadar HbA2 bisa normal, rendah atau sedikit meningkat. Peningkatan kadar HbA2 merupakan parameter penting untuk menegakkan diagnosis pembawa sifat thalassemia beta besi serum. Ferritin dan saturasi trasnferin meningkat.<sup>16</sup>
  - 5) Pemeriksaan deposit besi dengan T2\*/MRI-T2\*, yang merupakan salah satu pemeriksaan baku emas untuk dapat melihat deposit besi yang terdapat di organ seperti hati, jantung dan pankreas, sebelum munculnya gejala klinis.<sup>5</sup>

#### F. KOMPLIKASI THALASSEMIA

Komplikasi yang menyertai penyakit Thalassemia telah banyak dilaporkan baik yang berhubungan dengan kelainan pada organ-organ tubuh penderita Thalassemia maupun gangguan pada janin yang masih di dalam kandungan ibu penderita Thalassemia. Beberapa kelainan yang dilaporkan antara lain:

- a) Komplikasi Pada Jantung, berupa kelainan jantung, khususnya gagal jantung kiri berkontribusi lebih dari setengah terhadap kematian pada penderita thalassemia. Penyakit jantung pada penderita thalassemia mungkin bermanifestasi sebagai kardiomiopati hemosiderosis, gagal jantung, hipertensi pulmonal, arrhythmia, disfungsi sistolik atau diastolik, effuse pericardial, miokarditis atau pericarditis. Penumpukan besi merupakan faktor utama yang berkontribusi terjadinya kelainan pada jantung, adapun faktor utama yang berkontribusi terjadinya kelainan pada jantung, namun ada juga faktor-faktor lain yang berpengaruh antara lain genetik, faktor imunologi, infeksi dan anemia kronik. Penyakit jantung simptomatis dilaporkan biasanya muncul 10 tahun kemudian setelah pemberian transfusi pertama kali.
- b) Komplikasi Endokrin, Insiden yang tinggi pada disfungsi endokrin telah dilaporkan pada anak, remaja, dan dewasa muda yang menderita thalassemia mayor. Umumnya komplikasi yang terjadi yaitu hypogonadotropik hipogondisme dilaporkan di atas 75% pasien. Pituitari anterior adalah bagian yang sangat sensitif terhadap kelebihan besi yang akan mengganggu sekresi hormonal antara lain disfungsi gonad. Perkembangan seksual mengalami keterlambatan dilaporkan 50% anak laki-laki dan perempuan mengalami hal tersebut, biasanya pada anak perempuan akan mengalami amenorrhea. Selama masa kanak-kanak pertumbuhan bisa dipengaruhi oleh kondisi anemia dan masalah endokrin. Masalah tersebut mengurangi pertumbuhan yang harusnya cepat dan progresif menjadi terhambat pada akhirnya, biasanya anak dengan thalassemia akan mengalami postur yang pendek. Faktor-faktor lain yang berkontribusi antara lain yaitu infeksi, nutrisi kurang, malabsorbsi vitamin D, defisiensi kalsium, defisiensi zink dan tembaga, rendahnya level insulin seperti growth faktor-1 (IGF-1) dan IGF-binding protein-3 (IGFBP-3). Komplikasi endokrin yang lainnya adalah intoleransi glukosa yang disebabkan penumpukan besi pada pankreas sehingga mengakibatkan diabetes. Disfungsi thyroid dilaporkan terjadi pada pasien thalassemia di mana hypothyroid merupakan kasus yang sering ditemui, biasanya terjadi peningkatan kadar TSH. Hypothyroid pada tahap awal bisa bersifat reversible dengan kelasi besi secara intensif. Selain hypothyroid kasus lainnya dari kelainan endokrin yang ditemukan yaitu hypoparathyroid. Dari hasil pemeriksaan laboratorium di dapatkan penurunan kadar serum kalsium, phosphate dan hormon parathyroid di mana kelainan ini biasanya ditemukan pada dekade kedua kehidupan.
- c) Komplikasi Metabolik, Kelainan metabolism yang sering ditemukan pada penderita thalassemia yaitu rendahnya masa tulang yang disebabkan oleh hilangnya pubertas spontan, malnutrisi, disfungsi multiendokrin dan defisiensi dari vitamin D, kalsium dan zinc. Masa tulang bisa diukur dengan melihat Bone Mineral Density (BMD) menggunakan dual x ray 19 pada tiga tempat yaitu tulang belakang, paha dan lengan. Rendahnya BMD sebagai manifestasi osteoporosis apabila T score < 2,5 dan osteopenia apabila T score-1 sampai-2.
- d) Komplikasi Hepar, Setelah dua tahun dari pemberian transfusi yang pertama kali pembentukan kolagen dan fibrosis terjadi sebagai dampak dari adanya penimbunan besi yang berlebih. Penyakit hati lain yang sering muncul yaitu hepatomegaly, penurunan konsentrasi albumin, peningkatan aktivitas aspartate dan alanine transaminase. Adapun dampak lain yang berkaitan dengan penyakit hati adalah timbulnya hepatitis B dan hepatitis C akibat pemberian transfusi.
- e) Komplikasi Neurologi, Komplikasi neurologis pada penderita thalassemia beta mayor dikaitkan dengan beberapa faktor antara lain adanya hipoksia kronis, ekspansi sumsum tulang, kelebihan zat besi dan adanya dampak neurotoksik dari pemberian desferrioxamine. Temuan abnormal dalam fungsi pendengaran, timbulnya potensi somatosensory terutama disebabkan oleh neurotoksisitas desferrioxamin dan adanya kelainan dalam konduksi saraf.
- f) Alpha thalassemia adalah penyebab paling sering mendasari terjadinya hidrops fetalis pada negara Asia Tenggara. Adanya badan HbH pada apusan darah merupakan karakteristik dari status carrier α-thalassemia. Walaupun tidak ditemukan badan HbH, namun ditemukan mikrositosis, maka pemeriksaan molekular harus dilakukan pada kedua orangtuanya. Sebagai antisipasi α-thalassemia, Doppler middle cerebral arterial (MCA) harus dilakukan untuk memastikan anemia. Setelah dipastikan anemia segera menilai sampel darah janin untuk memulai tatalaksana transfusi intrauterin.

## G. CARA DETEKSI DINI THALASSEMIA

Jenis Thalassemia yang paling banyak ditemukan adalah Thalassemia beta. Tercatat 10% penduduk Indonesia merupakan pembawa gen Thalassemia beta. Thalassemia beta minor sulit dideteksi karena bersifat asimptomatis sehingga peranan skrining sebagai deteksi dini sangat diperlukan. Sampai dengan saat ini di Indonesia belum dilakukan program skrining rutin Thalassemia.

Deteksi dini terhadap tersangka thalassemia beta minor dengan melakukan skrining awal menggunakan indikator panel sel darah merah yang sederhana pada target yang belum diketahui maupun yang diduga memiliki resiko pembawa sifat thalassemia karena adanya anggota keluarga yang penderita. Metode penelitian deskriptif kuantitatif mengaplikasikan teknik pengambilan data potong lintang dilakukan dengan perhitungan besaran sampel untuk memenuhi interval kepercayaan 95%.<sup>17</sup> Jumlah sampel yang digunakan adalah 130 orang pada siswa SMA di daerah Jatinangor Jawa Barat. Subjek penelitian adalah siswa-siswi SMA kelas 10 dan 11 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah siswa yang berada di kelas 10 atau 11, belum diketahui menyandang thalassemia minor, dan bersedia mengikuti penelitian, serta mengembalikan lembar *informed consent* yang telah ditandatangani. Kriteria eksklusi yaitu telah diketahui menyandang thalassemia, telah mengikuti skrining thalassemia dengan menunjukkan bukti skrining, dan sampel darah yang lisis atau tidak dapat digunakan. Penyuluhan dilakukan untuk menjaring subjek penelitian dan dilanjutkan dengan distribusi informed consent kepada subjek penelitian. Mereka yang mendatangani informed consent atas sepengetahuan orang tua masing-masing menjalani pemeriksaan laboratorium darah. Pengambilan darah dari subjek penelitian adalah sebanyak 3 mL, dimasukkan ke dalam tabung EDTA, dan dilakukan oleh analis laboratorium terlatih dari Departemen/SMF Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung. Prosedur pengambilan sampel darah dilakukan sesuai standar yang sudah ditetapkan. Sebanyak 5 $\mu$ L darah diambil dari masing-masing tabung EDTA diambil untuk dilakukan pemeriksaan OTOFT di lokasi penelitian.

Sampel darah yang telah terkumpul dimasukkan ke dalam *cool box* dan segera dibawa ke Laboratorium Patologi Klinik RSHS untuk dilakukan pemeriksaan hematologi meliputi

pemeriksaan kadar Hb, jumlah eritrosit, dan MCV dengan menggunakan mesin hematology analyzer serta perhitungan *Indeks Mentzer*. *Indeks Mentzer* adalah parameter yang diperoleh dari pembagian nilai MCV dengan jumlah eritrosit. *Indeks Mentzer* dapat digunakan hanya pada keadaan anemia ringan yaitu jika kadar Hb 10,0-11,9 g/dL, karena pada penelitian sebelumnya juga didapatkan kadar Hb pada kelompok subyek dengan beta thalassemia minor yaitu 9-11,46 g/dL dan pada kelompok subyek dengan anemia defisiensi besi kadar Hb nya 8,7-11,4 g/dL dengan MCV.

Untuk melakukan deteksi dini terhadap thalassemia beta minor tidaklah sulit karena pada penelitian ini parameter yang digunakan adalah kadar hemoglobin, jumlah sel darah merah, MCV, MCH, Tes Fragilitas Osmotik Tabung Tunggal, dan Indeks Mentzer, seperti yang telah dilakukan peneliti sebelumnya. Menurut hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dengan *cut off point* MCV <80 fL memiliki nilai sensitivitas 81,3% dan spesifitas 95,8%. Kecurigaan terhadap thalassemia beta minor dapat diidentifikasi dengan melihat hasil pemeriksaan darah yang menunjukkan nilai rujukan MCV <80 fL, Indeks Mentzer <13 dan OTOFT positif. Tes fragilitas osmotik (OTOFT) perlu dilakukan untuk memastikan adanya perubahan pada membran eritrosit. Bila ditemukan nilai MCV <80 fL, diperlukan perhitungan Indeks Mentzer untuk membedakan thalassemia beta minor dari defisiensi besi.

Dewasa ini, WHO sudah melakukan berbagai upaya untuk pencegahan persebaran thalassemia dan varian Hb seperti melalui kegiatan skrining massal rutin, konseling genetik, dan diagnosis prenatal.<sup>18</sup> Metode skrining modern pun banyak digunakan untuk mendeteksi pembawa thalassemia seperti *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), analisis DNA dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), pemeriksaan apusan darah tepi, *Free Red Cell Porphyrins Test*, dan *Dichlorophenol Indophenol Precipitation* (DCIP) test.

Berbagai metode tersebut cenderung memerlukan biaya yang besar, waktu yang cukup lama, serta hanya dapat dilakukan oleh seseorang dengan kemampuan laboratorium yang memadai serta didukung fasilitas laboratorium yang lengkap. Di Indonesia, masih banyak daerah dengan fasilitas dan keterampilan sumber daya manusia di laboratorium yang minim. Oleh karena itu, diperlukan suatu metode alternatif untuk deteksi pembawa  $\beta$ -thalassemia

yang lebih sederhana dan memiliki efektifitas yang tinggi, salah satunya dengan menggunakan metode NESTROFT (*Naked Eye Single Tube Red Cell Osmotic Fragility Test*).<sup>19</sup>

Uji ini pertama kali dikenalkan oleh Kattamis *et al* pada tahun 1981.<sup>20</sup> Prinsip NESTROFT didasarkan pada fragilitas sel darah merah.<sup>21</sup> Metode tersebut memiliki berbagai keunggulan seperti harganya yang cenderung terjangkau, mudah dilakukan, prosesnya cepat, dan objektif.<sup>22,23</sup> Sensitivitas uji ini sebesar 99,8% untuk mendeteksi pembawa  $\beta$ -thalassemia dalam upaya menilai prevalensi sifat dari pembawa tersebut.<sup>24,25</sup>

Prinsip dari uji ini adalah mengukur ketahanan dan kerapuhan dinding eritrosit dengan menggunakan larutan hipotonis. Oleh karena itu, penelitian terkait efektifitas uji NESTROFT dalam deteksi pembawa  $\beta$ -thalassemia di populasi Indonesia penting untuk dikembangkan.<sup>24</sup>

Sel darah merah penderita thalassemia resisten untuk mengalami lisis apabila ditempatkan pada larutan yang bersifat hipotonis. Oleh karena itu, prinsip dari uji NESTROFT didasarkan pada batas hipotonisitas yang menyebabkan sel darah merah dapat bertahan atau tidak pecah (lisis). Larutan buffer saline yang digunakan pada uji NESTROFT memiliki konsentrasi ion dan tingkat osmolalitas menyerupai kondisi tubuh manusia. Penggunaan *buffer saline* 0,36% telah melalui penelitian pendahuluan yang hasilnya menunjukkan bahwa nilai tersebut merupakan konsentrasi optimum yang dapat melisik sel normal, tetapi tidak melisik sel abnormal.<sup>25</sup>

Cut Putri Ariane, Dirjen Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Tidak Menular (P2PTM) Kementerian Kesehatan mengatakan pasien thalassemia mayor mengalami kehilangan produktivitas dan biaya perawatan yang tidak sedikit. Hingga September 2018 lalu, BPJS mencatat Thalassemia memakan biaya sebesar Rp 397 miliar. Thalassemia masuk lima besar penyakit dengan biaya terbesar versi BPJS. Tantangan kita, pembawa sifat thalassemia tidak terdeteksi, maka perlu kesadaran deteksi dini untuk mencegah penurunan penyakit.<sup>26</sup>

Pendidikan mengenai mekanisme genetika terutama pada kasus thalassemia harus diajarkan di sekolah guna meningkatkan pengetahuan siswa/i. Media massa/media sosial juga memiliki peranan penting untuk menyebarluaskan informasi tentang thalassemia. Edukasi yang baik juga merupakan langkah awal agar

terlaksananya skrining thalassemia sebagai upaya pencegahan. Jika dari edukasi saja tidak optimal maka tindakan skrining thalassemia akan menimbulkan keresahan dan stigmatisasi dari masyarakat pada karier atau pasien sehingga dikhawatirkan terjadinya diskriminasi.<sup>27,15</sup>

#### A. Tujuan deteksi dini Thalassemia:<sup>26</sup>

- Mengidentifikasi pembawa sifat Thalassemia agar tidak terjadi perkawinan sesama pembawa sifat.
- Mencegah perburukan/komplikasi dari Thalassemia mayor.
- Mendapatkan penyandang Thalassemia/cARRIER yang ada di masyarakat.

#### B. Kapan dilakukan deteksi dini Thalassemia? <sup>26</sup>

Deteksi dini dilakukan melalui program-progam pada beberapa kelompok target seperti :

- Pemeriksaan pada anggota keluarga dari pasien Thalassemia mayor, intermedia maupun ringan/cARRIER.
- Program rutin UKS (Usaha Kesehatan Sekolah) dengan memilih target pasien yang memiliki gejala yang mengarah kepada Thalassemia, dilanjutkan dengan pemeriksaan Thalassemia secara klinis dan genetik.
- Saat dilakukan check up dengan tujuan apapun, dengan hasil MCV, MCH rendah dengan atau tanpa gejala anemia, maka dilanjutkan dengan pemeriksaan ke arah Thalassemia.
- Pemeriksaan pasien dengan anemia kronis (ringan/ berat), sebelum gejala yang lain timbul seperti pembesaran limpa, perubahan bentuk wajah.
- Melaksanakan deteksi dini pada calon pengantin (pra-nikah) yang belum memiliki kartu deteksi dini Thalassemia.

#### H. KEBERHASILAN DETEKSI DINI THALASSEMIA

Dampak lain dari penyakit thalassemia beta mayor bagi penderitanya diantaranya adalah menimbulkan komplikasi berupa masalah jantung, hati, diabetes, tiroid, dan hormon. Pada anak usia sekolah, penyakit thalassemia berdampak pada absensi kehadiran pada saat masuk sekolah dan pada orang dewasa hilangnya produktivitas dalam menjalani kegiatan harian. Dampak penyakit thalassemia ini sangat mempengaruhi kehidupan sosial dan aktivitas penderitanya. Pada sebagian remaja

thalassemia juga merasa bahwa dirinya berbeda dengan orang lain. Pada sebagian remaja diatas 14 tahun, penyakit thalassemia yang dideritanya mengharuskan untuk mengurangi aktivitas fisiknya dan banyak dari mereka berharap dapat menjalankan banyak aktivitas jika tidak menderita thalassemia.<sup>28</sup>

Edukasi berperan penting juga untuk meningkatkan pengetahuan bagi pasangan yang ingin melangsungkan pernikahan dengan diberikan informasi terkait penyakit-penyakit yang dapat diturunkan sehingga kedua belah pihak lebih mawas diri. Jika memang pernikahan tetap ingin dilanjutkan maka diinformasikan nantinya bahwa anak juga dapat mengalami thalassemia dan pilihan yang dapat dilakukan untuk menghindarinya.<sup>3,29</sup>

a. Dampak Thalassemia Terhadap Keluarga,  
Penyakit thalassemia pada anak selain berdampak pada kondisi anak itu sendiri juga akan berdampak pada keluarganya. Dampak terhadap keluarga yang dijumpai antara lain: permasalahan perawatan di rumah, permasalahan keuangan, dampak psikis keluarga di mana keluarga merasa takut anaknya meninggal dan adanya tekanan yang relatif pada keluarga.<sup>7</sup> Beberapa penelitian yang terkait dengan dampak penyakit thalassemia terhadap keluarga diantaranya yaitu penelitian yang dilakukan oleh Clarke dkk bahwa perawatan anak thalassemia mayor di Inggris berdampak pada kondisi keuangan keluarga.<sup>30</sup>

b. Dampak Thalassemia Terhadap Hubungan Sosial,  
Reaksi sosial pada penderita thalassemia dianjurkan dengan perubahan peran sosial khususnya di usia anak-anak antara 12-18 tahun di mana usia ini merupakan usia tumbuh dan berkembang serta pencapaian jati diri seseorang. Hambatan sosial ini akan mempengaruhi perkembangan diri, keyakinan diri terhadap masa depannya karena penyakit yang dideritanya. Menciptakan kembali kehidupan sosial pasien penderita penyakit thalassemia merupakan aspek yang penting. Bentuk sumber daya sosial yang dapat membantu individu yang menderita penyakit thalassemia misalnya dengan pemberian informasi, bantuan dan dukungan emosional.<sup>31</sup> Penelitian Thavorncharoensap *et al* mengemukakan skor rerata kualitas hidup anak pada anak thalassemia beta mayor di Thailand sebesar 76,67 ( $\pm 11,4$ ), pencapaian kualitas hidup yang tinggi pada 33 domain

fungsi sosial dengan nilai paling tinggi yaitu 83,3. Anak thalassemia sudah mengalami manajemen yang efektif baik secara internal ataupun eksternal terkait dengan kondisi kronis yang dialaminya, sehingga individu merasa nyaman dan dapat beradaptasi dengan keadaannya.<sup>32</sup>

#### c. Dampak Thalassemia Terhadap Hubungan Lingkungan

Menurut Boyse, anak dengan thalassemia akan hidup dengan ketergantungan pada keluarga, teman, dan lingkungan akibat dari keterbatasan dan ketidaknyamanan sebagai respon dari rasa sakit dan trauma.<sup>33</sup> Eleftheriou menjelaskan bahwa beberapa penderita thalassemia mengalami beberapa masalah baik secara psikis maupun fisik, karena merasa kesulitan untuk berada di lingkungan yang aktivitas fisiknya lebih besar, tidak memiliki teman akrab, merasa terisolasi dan sebagainya.<sup>34</sup>

Pengetahuan tentang thalassemia sudah dapat diberikan pada bangku sekolah kepada para remaja atau kepada calon pengantin yang ingin melaksanakan perkawinan sehingga dapat melakukan deteksi dini sebelum menikah dan tidak ada turunan yang memiliki penyakit thalassemia ini. Edukasi kesehatan yang optimal akan meningkatkan kemauan untuk melakukan skrining dan bisa membuang stigmatisasi dari masyarakat pada karier atau pasien agar tidak terjadi diskriminasi.

Tingkat keberhasilan deteksi dini Thalassemia akan dapat dilihat pada meningkatnya kesadaran masyarakat untuk pemeriksaan secara mandiri terutama sebelum melaksanakan pernikahan agar dapat menghindari kelahiran bayi penderita Thalassemia dengan segala resiko yang akan menyertainya.

### I. KESIMPULAN

- Thalassemia beta minor bersifat asimptomatis sehingga tidak akan pernah mengetahui bahwa dirinya sebagai tersangka sebelum memeriksakan diri. Hal ini membuat peran deteksi dini terhadap thalassemia beta minor berperan penting dalam memutus kelahiran penyandang thalassemia baru melalui edukasi atau penyuluhan yang berkesinambungan.
- Uji NESTROFT dapat dijadikan sebagai metode alternatif untuk skrining deteksi pembawa β-thalassemia secara efektif dan efisien. Metode ini dapat dijadikan sebagai langkah awal diagnosis pembawa β-

- thalassemia (preliminary detection) untuk selanjutnya diberikan penanganan lebih lanjut.
- Pentingnya diadakan edukasi kesehatan terkait thalassemia ini sebagai upaya agar remaja memahami dan bisa melakukan deteksi dini sebelum menikah sehingga tidak ada keturunan yang memiliki penyakit thalassemia.
  - Dengan keberhasilan penurunan kelahiran anak penderita thalassemia akan berdampak pada alokasi dana kesehatan yang diangarkan untuk pasien penderita thalassemia. Dana tersebut dapat direlokasi kepada program yang lebih produktif seperti pendidikan dan pelatihan generasi muda Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wahidiyat I. Thalassemia dan Permasalahannya Di Indonesia. Sari Pediatri, Balai Penerbit IDAI, 2003; 5 (1).
2. Alinda H, Cara Deteksi Dini Penyakit Talasemia, <https://www.kompas.com/tren/read/2022/05/12/210400865/cara-deteksi-dini-penyakit-talasemia?page=all>.
3. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. Carrier screening for Beta-thalassaemia: A review of international practice. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(10):1077-83. doi: 10.1038/ejhg.2010.90.
4. Suryawan N. Efektivitas Penyuluhan Pencegahan Thalassemia di SMPN 1 dan SMPN 2 Tempuran Kabupaten Karawang, Dharmakarya. 2019: 8(1), p. 53. doi: 10.24198/dharmakarya.v8i1.19820.
5. Pustika AW. dalam : [https://www.idai.or.id/content/upload/Cegah Thalassemia](https://www.idai.or.id/content/upload/CegahThalassemia). 2016
6. Wong LP, George E, Tan JAMA. Public perceptions and attitudes toward thalassaemia: Influencing factors in a multi-racial population. *BMC Public Health.* 2011;11:193:1-9. doi: 10.1186/1471-2458-11-193.
7. Wong LP, George E, Tan JA. A holistic approach to education programs in thalassemia for a multi-ethnic population: consideration of perspectives, attitudes, and perceived needs. *J Community Genet.* 2011;2(2):71-9.
8. Antonis K, Gian LF, Yesim A, Vip V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020; 105(6): 692-703.
9. World Health Organization and Thalassaemia International Federation Management of haemoglobin disorders-report of Joint WHO-TIF meeting 2007. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43969/9789241597128\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43969/9789241597128_eng.pdf). Published 2008. Accessed August 2018
10. Viprakasit V, Rodmai S, Srichairatanakool S. : Deferiprone for transfusional iron overload and its roles in developing countries. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2014;2:189-200.
11. Bulan S. (2009). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup anak thalasemia beta mayor. <http://eprints.undip.ac.id>.
12. Pranajaya, R. Nurchairina. Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Anak Thalasemia. Kebidanan Poltekes Tanjung Karang. Tanjung Karang. 2016.
13. Soeparman, Sarwono W. Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 1996.
14. Potts NL, Mandleco BL. (2007). Study guide to accompany pediatric nursing (Second Edition). Canada: Thomson.
15. Rujito L. Talasemia: Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini. Jawa Tengah: UNSOED Press. [8] Suryawan, N. (2019) Efektivitas Penyuluhan Pencegahan Thalassemia di SMPN 1 dan SMPN 2 Tempuran Kabupaten Karawang. Dharmakarya. 2019: 8(1), p. 53. doi: 10.24198/dharmakarya.v8i1.19820.
16. Pusponegoro. et al. 2005. Perubahan Fisik Thalassemia. Tersedia dalam <http://pdfkonsep.penyakit.thalassemia.com/> (diakses 4 Agustus 2020)
17. Alyumnah P, dkk. Skrining thalassemia beta minor pada siswa SMA di jatinangor. *Jurnal Sistem Kesehatan.* 2016;1(3):133-8.
18. Manglani M, Lokeshwar MR, Vani VG, Bhatia N, Mhaskar V. Nestroft. An effective screening test for beta thalassemia trait. *Indian Paediatr* 1997; 34: 702-7.
19. Mohapatra R, Warang P, Ghosh K, Colah R. Hemoglobinopathy screening by osmotic fragility test based on flow cytometer or naked eye, *Cytometry Part B Clin Cytom* 2014; <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21205>
20. Murry B, Sachdeva MP, Kalla AK. Incidence of NESTROFT-positives and Haemoglobin S Among the Lotha Nagas of Nagaland. *The Anthropologist.* 2003; 5(1): 61-3.
21. Chow BJ, Phaelan L, Bain B. Evaluation of Single-Tube Osmotic Fragility as a Screening Test for Thalassemia. *Am J*

- Hematol. 2005;79(3):198-201.  
<https://doi.org/10.1002/ajh.20387>
22. Gosavi M, Chavan R, Bellad MB. NESTROFT-A Cost-Effective Mass Screening Tool for the Detection of  $\beta$ -Thalassemia Carrier Status in Anemic Pregnant Women: A Step Toward Reducing the National Disease Burden. J Lab Physic. 2021;13(04):368-73.  
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1732493>
23. Safia R, Jairajpuri ZS, Khetrapal S, Hassan MJ, Gupta M, Jetley S. An Analysis of NESTROFT and Red Cell Indices in Evaluating Antenatal Mothers for Beta Thalassemia Trait. Bangladesh J Med Science. 2018; 17(3): 411-6.
24. Chakrabarti I, Sinha SK, Ghosh N, Goswami BK. Beta thalassemia carrier detection by NESTROFT: an answer in rural scenario. Iranian J Pathol. 2012; 7(1):19-26.
25. Piplani S, Manan R, Lalit M, Manjari M, Bhasin T, Bawa J. NESTROFT-A valuable, cost effective screening test for beta thalassemia trait in North Indian Punjabi population. J Clin Diagn Res. 2013;7(12):2784-7.
26. P2PTM (2017) Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. [7]
27. KemenKes (2018) Keputusan Menteri Kesehatan RI tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia.
28. Jaime Caro JE. 2002. Impact of Thalassemia major on Patients and Their Family. Acta Haematologica.
29. Aulia (2017) Pengendalian Penyakit Thalassemia, <http://p2ptm.kemkes.go.id>. Available at: <http://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/subdit-penyakit-kanker-dan-kelainandarah/pengendalian-penyakit-thalassemia> (Accessed: 14 January 2022).
30. Clarke SA, Skinner R, Guest J, Darbyshire P, Cooper J, Shah F et al. (2009). Health-related quality of life and financial impact of caring for a child with Thalassaemia Major in the UK. Child Care Health Dev. 2010 Jan;36(1):118-22. doi: 10.1111/j.1365-2214.2009.01043.x. Epub 2009 Nov 30.
31. Mulyani, Fahrudin A. 2011. Reaksi Psikososial Terhadap Penyakit di Kalangan Anak Talasemia Mayor di Kota Bandung. Tersedia dalam [http://puslit.kemsos.go.id/upload/post/files/5f fe7388af3791d5caaeefc52af61\\_308c.pdf](http://puslit.kemsos.go.id/upload/post/files/5f fe7388af3791d5caaeefc52af61_308c.pdf). Diakses 10 September 2020
32. Thavornchaorensap M. et al. 2010. Factor Affecting Health Related Quality of Life in Thalassemia . journal BMC Disord.
33. Boyse, dkk. (2011). Children with chronic conditions. Pediatrics publications.
34. Eleftheriou A. 2007. About thalassemia. Thalassemia International Federation. Nicosia. Cyprus.