

Bab 3

Talasemia dalam Kehamilan

Eka Deviany Widyawaty

A. Kegawatdaruratan Penderita Talasemia

Talasemia adalah salah satu penyakit monogenetik yang paling umum di dunia (Bhandari & Galanello, 2012). Penyakit genetik ini diwariskan secara resesif autosomal, artinya semua perubahan genetik yang menyebabkan penyakit ini dapat diturunkan dari orang tua ke anak, yang mengakibatkan terhentinya sintesis pada salah satu rantai polipeptida (Alwi et al., 2009). Kasus talasemia tidak hanya ada di daerah Mediterania, Eropa Selatan, dan Afrika Utara, tetapi juga di Timur Tengah dan Asia Selatan (Hoffbrand et al., 2013) serta di Indonesia. Di Indonesia, prevalensi gen talasemia berkisar antara 3% hingga 10%, atau sekitar 3–10 dari setiap 100 orang. Pada tahun 2018, Yayasan Talasemia Indonesia mencatat 9.026 kasus talasemia di seluruh Indonesia (Faturrohman & Pramonojati, 2020). Penelitian

E. D. Widyawaty

Poltekkes Kemenkes Surakarta, e-mail: ekadeviany719@gmail.com

© 2023 Editor & Penulis

Widyawaty, E. D. (2023). Talasemia dalam kehamilan. Dalam G. Nugraha & D. Mentari (Ed.), *Mengenal anemia: Patofisiologi, klasifikasi, dan diagnosis* (47–82). Penerbit BRIN. DOI: 10.55981/brin.906.c801
ISBN: 978-623-8372-31-7 E-ISBN: 978-623-8372-32-4

Edo (2021) menyebutkan bahwa sekitar 10.555 orang di Indonesia diketahui menderita talasemia.

Sebagai sebuah penyakit kelainan genetik, talasemia hanya dapat dicegah dengan upaya preventif. Seseorang yang terkena talasemia akan membutuhkan perawatan yang perlu dilakukan seumur hidup, seperti kelasi besi dan transfusi darah, yang memerlukan biaya yang sangat mahal. Hal ini belum termasuk biaya jika terjadi komplikasi.

Pembiayaan kesehatan untuk tata laksana talasemia menempati posisi ke-5 di antara penyakit tidak menular, setelah penyakit jantung, kanker, ginjal, dan strok (Amelia et al., 2018). Selain itu, pasien dan orang-orang yang tinggal bersama penderita talasemia juga harus menghadapi kesulitan emosional dan psikososial yang tingkatannya berbeda-beda, tergantung dari tingkat keparahan penyakit dan kondisi sosial-ekonomi pasien. Beberapa masalah psikososial yang sering dialami oleh penderita talasemia, yaitu depresi, rasa tidak percaya diri, kecemasan, dan stigma sosial. Sayangnya, meskipun talasemia memiliki dampak ekonomi dan psikososial yang signifikan, belum ada kebijakan nasional untuk mencegahnya.

Dengan mempertimbangkan keadaan tersebut, program pencegahan talasemia dianggap lebih bermanfaat dan lebih menguntungkan jika dilakukan di waktu yang tepat daripada mengobati pasien yang terus bertambah (Atmakusumah et al., 2010). Program pencegahan ini diperlukan untuk mengurangi jumlah penderita talasemia homozigot, mencegah kematian janin akibat hidrops fetalis, dan mencegah kelahiran bayi dengan talasemia mayor. Penelitian ilmiah yang didasarkan pada pengalaman berbagai negara di seluruh dunia diperlukan untuk menentukan jenis program pencegahan, metode skrining yang efektif, dan konsekuensi sosio-etiko-legalnya di Indonesia (Angastiniotis & Hadjiminias, 1981 dalam Atmakusumah, 2010).

Salah satu upaya pencegahan talasemia yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan skrining dan diagnosis prenatal sebelum merencanakan kehamilan, terutama pada wanita penderita talasemia. Penting bagi wanita dengan talasemia untuk berkonsultasi dengan dokter saat merencanakan kehamilan (Alwi et al., 2009; Galanello &

Origa, 2010) karena mereka mungkin mengalami kesulitan saat hamil, seperti potensi mengalami perdarahan dan komplikasi medis lainnya, yang membutuhkan perawatan khusus selama kehamilan. Skrining dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Tujuan skrining prenatal adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat talasemia serta mencegah komplikasi janin yang lebih serius (Atmakusumah et al., 2010). Biayanya pun lebih murah, yaitu berkisar antara Rp350 ribu hingga Rp400 ribu per orang apabila dibandingkan dengan biaya penanganan satu pasien setiap tahun yang mencapai biaya ratusan juta rupiah.

Pada bab ini dibahas tentang etiologi talasemia, prevalensi talasemia, patofisiologi talasemia, skrining talasemia, diagnosis talasemia, penanganan talasemia dalam kehamilan, komplikasi talasemia, dan pencegahan talasemia.

B. Etiologi Talasemia

Talasemia adalah penyakit genetik yang disebabkan oleh perubahan atau hilangnya sebagian gen Hb, yang mengakibatkan produksi hemoglobin alfa atau beta tidak mencukupi. Talasemia alfa disebabkan oleh perubahan atau hilangnya gen yang membawa rantai globin alfa di kromosom 16, sementara Talasemia beta disebabkan oleh kekurangan atau ketiadaan rantai globin beta dalam sintesis hemoglobin. Lebih dari 200 jenis mutasi telah diidentifikasi sebagai penyebab talasemia. Talasemia beta muncul karena adanya mutasi titik pada lokasi penghubung dan daerah promoter gen beta-globin di kromosom 11 (Bajwa et al., 2022).

Para ilmuwan telah mengidentifikasi lebih dari 350 variasi genetik pada gen beta-globin (HBB) yang dapat menyebabkan talasemia beta. Tingkat keparahan talasemia beta bisa diprediksi dengan melihat produksi hemoglobin fetal (HbF) dan genotipe alfa globin. β -Talasemia disebabkan oleh berbagai variasi genetik pada gen beta-globin, yang mengakibatkan berkurangnya jumlah rantai β -globin yang sebenarnya memiliki struktur normal. Penurunan jumlah β -globin dan penumpukan rantai α -globin memengaruhi patofisiologi talasemia

beta. Gen klaster β memiliki sekitar 200 variasi genetik yang berbeda, termasuk beberapa yang tidak menghasilkan produksi rantai globin β yang dikenal sebagai mutasi β^0 (Jaing et al., 2021; Weatherall, 2018).

Hemoglobin adalah kompleks protein yang terdiri dari hem yang mengandung globin dan besi (Hoffbrand et al., 2013; Wiradnyana, 2013). Hemoglobin merupakan molekul yang terdiri dari kandungan hem (zat besi) dan rantai polipeptida globin (alfa, beta, gama, dan delta). Hem adalah gugus prostetik yang terdiri dari atom besi, sedangkan globin adalah protein yang dipecah menjadi asam amino. Hemoglobin terdapat dalam sel-sel darah merah dan merupakan pigmen pemberi warna merah sekaligus pembawa oksigen dari paru-paru ke seluruh sel-sel tubuh (Andriyani et al., 2020).

Mayoritas kelainan hemoglobin dan talasemia autosomal disebabkan oleh mutasi pada gamet yang terjadi selama proses replikasi DNA. Selama proses ini, urutan asam basa DNA berubah dan perubahan kode genetik ini ditransmisikan ke generasi berikutnya. Selama meiosis, susunan materi genetik dapat berubah karena kesalahan penjajaran kromosom dan mutasi ini dapat membuat rantai asam amino lebih panjang atau lebih pendek. Duplikasi, delesi, translokasi, atau inversi akan terjadi jika kesalahan penempatan ini dilintasi (Rimoin et al., 2013).

Gangguan Hemoglobin E adalah variasi struktural yang paling umum terjadi pada talasemia. Hemoglobin E (Hb E) adalah jenis hemoglobin yang tidak normal yang sering ditemukan di Asia Tenggara. Hal ini ditandai oleh penggantian asam glutamat pada posisi 26 rantai β globin dengan lisin, yang disebabkan oleh mutasi G-A pada kodon 26. Mutasi ini menghasilkan gangguan genetik pada globin β yang memengaruhi kualitas dan jumlah hemoglobin ini. Di beberapa wilayah, tingkat pembawa Hb E dapat mencapai hingga 50%. Selain Hb E, ada juga kelainan hemoglobin lain yang ditemukan, seperti Hb Lepore, yang merupakan variasi struktural β lainnya yang dihasilkan oleh gabungan gen globin δ dan β . Gangguan Hemoglobin S (Hb S) juga termasuk varian hemoglobin yang umum di seluruh dunia tatkala substitusi asam glutamat pada posisi 6 rantai β globin dengan valin menghasilkan Hb S. Perbedaan tingkat keparahan gejala pada pende-

rita talasemia biasanya terkait dengan sejauh mana ketidakseimbangan antara produksi rantai α - dan non- α -globin serta dominansi rantai α bebas. Oleh karena itu, upaya untuk mengurangi ketidakseimbangan ini, melalui berbagai algoritme dan teknologi berbasis asam nukleat, dapat menghasilkan penurunan tingkat presipitasi rantai globin α yang lebih rendah dan perbaikan klinis. Pendekatan ini bertujuan untuk mengurangi kelebihan rantai α -globin bebas, baik dengan mengurangi jumlah rantai α -globin, memulihkan ekspresi β -globin, maupun mengaktifkan kembali ekspresi γ -globin. Dengan demikian, dapat terjadi penurunan keparahan penyakit, pengurangan kebutuhan pengobatan, interval pengobatan yang lebih panjang, pengurangan komplikasi penyakit, serta peningkatan kualitas hidup pasien sambil mengurangi beban ekonomi. (Jaing et al., 2021; Keikhaei et al., 2018).

Talasemia β dibagi menjadi tiga jenis utama, yaitu

1. Talasemia β mayor, yang juga dikenal sebagai *Cooley's Anemia*, terjadi ketika kedua gen mengalami mutasi sehingga tidak dapat menghasilkan rantai beta globin. Biasanya, gejala *Cooley's Anemia* muncul pada bayi saat berusia 3 bulan dan biasanya disertai dengan anemia yang parah;
2. Talasemia intermedia terjadi ketika kedua gen mengalami mutasi tetapi masih mampu memproduksi sedikit rantai beta globin. Tingkat keparahan anemia pada Talasemia intermedia bergantung pada sejauh mana mutasi gen terjadi; dan
3. Talasemia β minor, juga dikenal sebagai *trait*, terjadi ketika penderita memiliki satu gen normal dan satu gen yang bermutasi. Penderita Talasemia β minor biasanya mengalami anemia mikrositik ringan (Angastiniotis, 2019).

Talasemia adalah penyakit resesif autosomal. Talasemia homozigot dan heterozigot dibedakan berdasarkan perpindahan sifat genetiknya. Rantai globin ganda hilang pada talasemia homozigot karena kerusakan pada kedua kromosom homolog. Pada talasemia heterozigot, salah satu kromosom homolognya rusak karena rantai tidak dibuat sama sekali, yang berarti tidak dapat terbentuk hemoglobin A. Sebaliknya, talasemia alfa tidak menghasilkan rantai sama

sekali, yang menyebabkan pembentukan Hb Bart, rantai globin 4 (Rimoin et al., 2013).

Gen globin alfa yang ditemukan pada kromosom 11 dan gen globin alfa yang ditemukan pada kromosom 16 terdiri dari dua kelompok gen globin. Gen globin (epsilon), gen globin (gamma), gen globin (delta), dan gen globin (beta) adalah gugus gen globin normal yang ditemukan di kromosom 11. Gen globin alfa aktif saat janin masih kecil, sementara gen globin epsilon dan zeta aktif saat embrio, dan gen globin lainnya aktif saat janin sudah matang (Davis, 2014; Fucharoen et al., 2011; Hoffbrand et al., 2013; Riza et al., 2015).

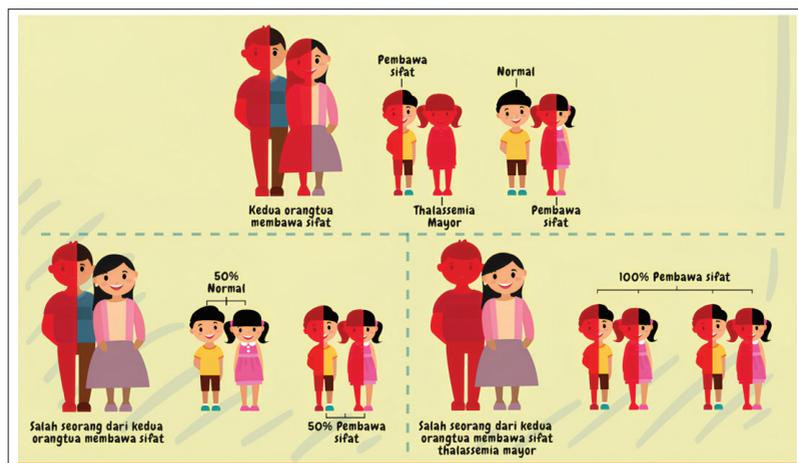
Hemaglobin primitif Gower 1 dihasilkan dari eritroblas primitif di kantong kuning telur (*yolk sac*) selama dua minggu pertama kehamilan yang membentuk rantai globin epsilon dan zeta. Pada minggu keempat dan kelima kehamilan, sintesis rantai alfa menggantikan rantai zeta di kantong kuning telur, dan Hb Portland dan Gower 2 dihasilkan oleh sintesis rantai gamma yang menggantikan rantai epsilon di kantong kuning telur. Hb Gower 1 dan Hb Gower 2 adalah hemoglobin yang paling umum pada minggu kelima dan delapan kehamilan. Sel-sel induk multipoten masuk ke hati dari kantong kuning telur dan memulai sintesis rantai beta dan pembuatan hemoglobin fetal. Setelah 8 minggu kehamilan, HbF menjadi dominan dan mencapai 90% dari hemoglobin pada usia janin 6 bulan. Setelah kelahiran, sintesis HbF secara bertahap berkurang, sekitar 70%, dan hanya sedikit yang ditemukan pada usia 6–12 bulan (Dewanto et al., 2016; Riza et al., 2015).

Hb Bart's, atau hemoglobin Bart's, adalah jenis hemoglobin yang terlihat selama periode bayi baru lahir dan terkait dengan alfa-talasemia. Ini adalah tetramer dari rantai globin gamma (fetal). Hb Bart's terbentuk ketika produksi rantai globin alfa berkurang atau tidak ada, yang diperlukan untuk pembentukan jenis hemoglobin normal seperti HbA ($\alpha_2 \beta_2$) dan HbF ($\alpha_2 \gamma_2$). Pada individu dengan alfa-talasemia, terutama pada bentuk yang lebih parah seperti sindrom Hb Bart hydrops fetalis, tidak ada fungsi gen globin alfa, yang menghasilkan produksi Hb Bart's sebagai hemoglobin yang dominan. Hb Bart's memiliki afinitas oksigen yang meningkat dan tidak efisien dalam melepaskan oksigen di tingkat jaringan, yang berkontribusi

pada perkembangan hidrops fetalis, kondisi yang ditandai dengan edema parah dan kegagalan organ pada janin. Hb Bart's merupakan indikator yang signifikan terhadap tingkat keparahan alfa-talasemia dan digunakan dalam diagnosis prenatal (Galanello et al., 2011; Harteveld, 2010).

Perubahan dalam hemoglobin janin dapat diamati selama masa embrio karena perubahan dalam sintesis rantai menjadi hemoglobin yang diikuti oleh peningkatan globin. HbA dan HbA2 memiliki rasio normal 30:1. Pada usia enam bulan, HbA mencapai 5–10% dan 30% pada usia lahir. Jumlah hemoglobin dewasa minor (HbA2) ditemukan kira-kira 1% pada usia enam bulan hingga dua belas bulan dan meningkat menjadi 2–3,4% pada usia dua belas bulan. Sintesis rantai kurang atau sama sekali tidak terjadi pada talasemia homozigot (Davis, 2014; Fucharoen et al., 2011; Hoffbrand et al., 2013).

Talasemia dapat diturunkan. Anak dengan talasemia mayor dapat lahir dari perkawinan antara kedua orang tua yang dua-duanya pembawa sifat. Seorang pembawa sifat talasemia secara kasat mata tampak sehat (tidak bergejala), hanya bisa diketahui melalui pemeriksaan darah dan analisis hemoglobin. Pewarisan talasemia dapat kita lihat pada Gambar 3.1.



Sumber: Kemenkes (2018)

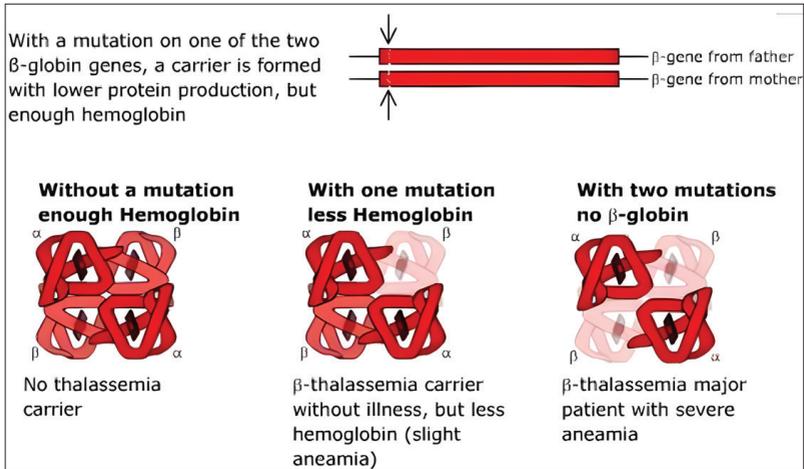
Gambar 3.1 Pewarisan Talasemia

Gen pembawa Talasemia (gen HBB) terdapat pada salah satu pasang dari 22 pasang autosom ini. Untuk seseorang dapat mengalami Talasemia mayor, kerusakan harus terdapat pada dua gen ini. Bila pasangan Anda tidak memiliki penyakit talasemia sama sekali (artinya kedua gennya normal), anak-anak Anda kemungkinan besar akan mengalami talasemia minor. Bila pasangan Anda memiliki talasemia minor, artinya terdapat kerusakan pada salah satu gen saja, terdapat 50% kemungkinan anak Anda akan mengalami talasemia mayor dan 50% kemungkinan anak Anda akan mengalami talasemia minor. Bila pasangan Anda juga memiliki talasemia mayor (artinya kerusakan terdapat pada kedua gennya), anak-anak Anda semuanya akan mengalami talasemia mayor juga. Penyakit talasemia mayor yang berat mulai terlihat ketika anak pada usia dini. Gejalanya adalah pucat karena anemia, lemas, tidak nafsu makan, dan sukar tidur. Kelahiran pasien talasemia mayor dapat dihindari dengan mencegah perkawinan antara dua orang pembawa sifat talasemia. Pada pasangan orang tua, yang salah satunya pembawa gen talasemia minor, berisiko mempunyai anak pasien talasemia minor 50%. Pasangan tersebut tidak akan mempunyai anak dengan talasemia mayor, tetapi jika kedua orang tuanya membawa gen talasemia minor (pembawa sifat), kemungkinan 50% anaknya talasemia minor, 25% sehat, dan 25% sisanya dengan Talasemia mayor (Aulia, 2017).

C. Patofisiologi Talasemia

Talasemia beta adalah kondisi genetik yang diwariskan yang mengakibatkan berkurangnya sintesis rantai beta-globin dalam hemoglobin. Talasemia beta menyebabkan pecahnya eritrosit karena berkurangnya rantai globin beta, yang menghasilkan rantai globin alfa yang bebas. Ini meningkatkan kerja limpa, kelebihan besi, produksi berlebihan bilirubin, dan hematopoiesis ekstrasmedular. Patofisiologi ini melibatkan tiga proses utama, yakni pembentukan sel darah merah yang tidak sempurna, akumulasi zat besi dalam organ-organ, dan produksi sel darah ekstrasmedular (Suryoadji & Alfian, 2021).

Ada ketidakseimbangan dalam sintesis rantai alfa atau non-alfa, terutama kekurangan sintesis rantai beta. Mutasi gen globin dapat dili-



Sumber: Trairisilip et al. (2009)

Gambar 3.2 Mutasi pada Gen Globin

hat pada Gambar 3.2. Ketidakseimbangan protein globin alfa dan beta, yang diperlukan untuk pembentukan hemoglobin, dapat disebabkan oleh kelainan genetik yang diwariskan. Talasemia membutuhkan dua gen per generasi, artinya seseorang harus mewarisi dua salinan gen yang bermutasi dari kedua orang tua untuk mengembangkan talasemia. Jika hanya satu gen yang diturunkan, individu tersebut menjadi pembawa penyakit, tetapi tidak menunjukkan gejalanya.

Penurunan sintesis beta globin sekitar setengah dari nilai normal adalah salah satu kelainan biokimia utama pada talasemia heterozigot. Pada talasemia homozigot, sintesis total Hb A bisa nol atau bahkan tidak ada sama sekali, yang menyebabkan anemia berat. Dalam reaksi kompensasi, sintesis rantai gamma diaktifkan, yang menghasilkan peningkatan proporsi HbF dalam hemoglobin pasien. Sintesis rantai gamma ini, bagaimanapun, tidak efektif dan tidak cukup banyak (Fucharoen et al., 2011; Riza et al., 2015), kecuali untuk beberapa perbedaan signifikan yang disebabkan oleh delesi atau mutasi pada rantai globin alfa, patofisiologi talasemia alfa hampir sama. Kehilangan satu gen globin tidak memengaruhi fenotipe talasemia alfa, sedangkan individu dengan talasemia alfa 2 homozigot (-a/-a) atau talasemia alfa 1 heterozigot (-a/-a) memiliki fenotipe yang

mirip dengan pembawa talasemia alfa. Kehilangan tiga dari empat gen globin alfa menyebabkan fenotipe. Namun, sindrom hidrops Hb-Bart adalah contoh Talasemia α homozigot yang tidak dapat bertahan hidup (Davis, 2014).

Dalam kasus talasemia beta mayor, gejala seperti anemia (lemah, lesu, dan pucat), sesak napas, pembesaran limpa dan hati, perut membesar, kuning pada kulit (*jaundice*), dan ulkus dapat muncul. Tulang juga menjadi lebih tebal dan lebih besar, terutama pada tulang kepala dan wajah, dan tulang panjang menjadi lebih mudah patah (Kemenkes, 2018).

D. Skrining Talasemia

Keputusan untuk menerapkan program pencegahan talasemia dipengaruhi oleh faktor-faktor berikut, yaitu jumlah kasus talasemia mayor; ketersediaan sumber daya manusia dan peralatan; pengawasan kualitas atau pengendalian kualitas; dan lokasi proyek pilot penelitian talasemia dimulai (Wiradnyana, 2013). Saat ini, beberapa negara telah menyiapkan program pencegahan nasional yang komprehensif, yang mencakup kesadaran dan pendidikan masyarakat, skrining karier dan konseling, serta informasi mengenai diagnosis prenatal dan diagnosis praimplantasi (Cao et al., 2013).

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia yang dikeluarkan oleh Menteri Kesehatan Republik Indonesia dengan Nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 menjelaskan bahwa Talasemia adalah penyakit kronis yang membutuhkan perawatan yang komprehensif. Diagnosis, transfusi darah, pengelolaan zat besi dalam tubuh, pemantauan dan penanganan komplikasi, pemantauan perkembangan anak, serta konseling dan skrining karier merupakan bagian integral dari perawatan pasien yang menderita talasemia mayor. Dokumen ini diharapkan akan menjadi landasan rekomendasi bagi fasilitas kesehatan, mulai dari tingkat primer hingga tersier, di seluruh Indonesia (Kemenkes, 2018).

Beberapa studi menunjukkan bahwa skrining talasemia lebih menguntungkan secara finansial dan ekonomi. Biaya pemeriksaan

talasemia jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan biaya perawatan satu pasien setiap tahunnya, yang berkisar antara Rp350 ribu hingga Rp400 ribu per orang. Biaya pemeriksaan talasemia setara dengan biaya untuk memeriksa sekitar 750 hingga 1.000 orang, jika biaya perawatan satu pasien sekitar Rp300 juta (Leung & Lao, 2012).

Seiring berjalannya waktu, Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan telah mengalami beberapa perubahan. Pasal 75 Ayat (1) dengan tegas menyatakan bahwa aborsi adalah perbuatan yang dilarang sehingga menjadikannya ilegal. Hal ini berbeda dengan Pasal 76, 77, dan 78 dalam Undang-Undang Kesehatan Nomor 36 Tahun 2009, yang mengizinkan aborsi dalam kasus kedaruratan medis atau akibat perkosaan. Namun, dalam Undang-Undang Kesehatan No. 36 Tahun 2009 terdapat batasan terkait aborsi, termasuk ketentuan bahwa penghentian kehamilan tidak boleh dilakukan setelah melewati enam bulan sejak hari pertama menstruasi terakhir. Selain itu, Undang-Undang tersebut menegaskan bahwa aborsi, tindakan medis yang bertujuan untuk menyelamatkan ibu hamil dan/atau janin, hanya boleh dilakukan oleh tenaga kesehatan yang memiliki kualifikasi dan wewenang yang sesuai serta dilakukan sesuai dengan standar etika profesi medis dan pertimbangan tim ahli (Wiradnyana, 2013).

Konseling sebelum dan sesudah tindakan pengakhiran kehamilan hanya boleh dilakukan oleh konselor/tenaga kesehatan yang berkompeten dan berwenang. Syarat utama untuk melakukan pengakhiran kehamilan adalah mendapatkan konseling sebelumnya dan konseling pasca-tindakan yang diselenggarakan oleh konselor yang berpengalaman. Namun, aturan hukum menyebutkan bahwa pengakhiran kehamilan hanya diperbolehkan sebelum mencapai usia kehamilan 6 minggu, dihitung sejak hari pertama haid terakhir. Tindakan ini hanya dapat dilakukan oleh tenaga medis yang memiliki kualifikasi yang ditentukan oleh menteri, dengan persetujuan dari ibu hamil dan suaminya. Menentukan usia kehamilan yang kurang dari enam minggu bisa menjadi tantangan karena diagnosis talasemia pranatal biasanya hanya dapat dilakukan setelah usia kehamilan sepuluh minggu. Namun, jika pasangan memutuskan untuk mempertahankan kehamilan bayi dengan talasemia mayor, diagnosis pranatal akan

membantu mereka dalam mempertimbangkan pilihan reproduksi berikutnya (Wiradnyana, 2013).

Dalam jangka pendek, populasi yang menjadi sasaran skrining dididik melalui konseling dan pendidikan. Dalam jangka panjang, tujuan pendidikan adalah untuk meningkatkan pemahaman dan kesadaran masyarakat terhadap penyakit talasemia. Langkah-langkah untuk mencapai tujuan ini adalah dengan menyisipkan materi tentang talasemia ke dalam kurikulum SMP dan SMA; penyebaran informasi melalui internet, media massa, brosur, dan pamflet; serta penyelenggaraan acara peringatan Hari Talasemia Sedunia yang melibatkan seluruh komunitas (Leung & Lao, 2012).

Target populasi yang akan diskruining, yaitu sebagai berikut.

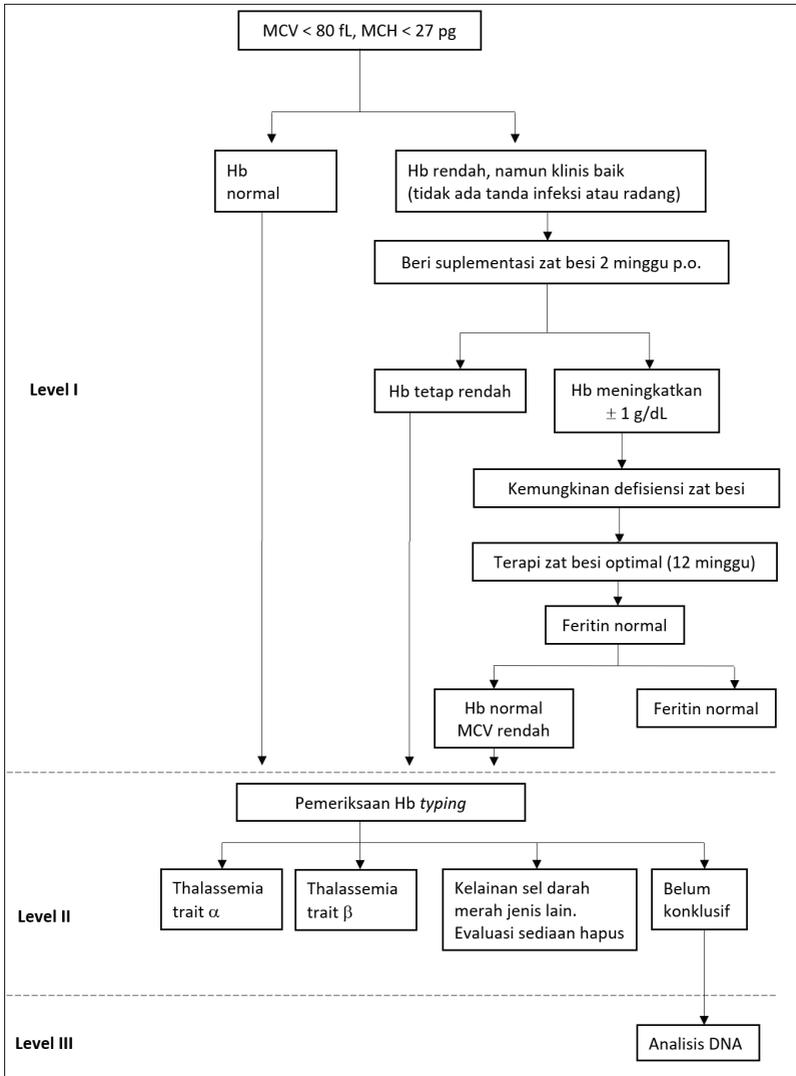
- 1) Anggota keluarga pasien dengan talasemia mayor, talasemia intermedia, dan talasemia karier (skrining retrospektif).
- 2) Ibu hamil dan pasangannya saat pemeriksaan antenatal (skrining antenatal).

Kunjungan pertama ke dokter untuk ibu hamil adalah pemeriksaan kehamilan. Skrining dilakukan pada ayah janin dengan cara yang sama jika ibu hamil diketahui memiliki atau membawa talasemia. Jika ayah janin tidak menunjukkan gejala talasemia, skrining janin (diagnosis pranatal) tidak diperlukan. Jika ternyata ayah janin memiliki atau membawa talasemia, disarankan agar ayah tersebut menjalani konseling genetik. Selain itu, jika diperlukan, dapat dilakukan skrining janin. Rekomendasi ini berlaku, terutama bagi pasangan yang berencana untuk memiliki anak dan ingin melakukan skrining sebelum kehamilan dimulai. Konseling genetik ini penting untuk memberikan pemahaman yang lebih baik tentang risiko talasemia yang dapat diturunkan kepada keturunan. Skrining janin—jika diperlukan—dapat membantu dalam pengidentifikasian kondisi sejak dini sehingga tindakan yang tepat dapat diambil untuk menjaga kesehatan dan kualitas hidup anak yang akan lahir.

- 3) Pasangan yang akan menikah (skrining premarital).

- 4) Konseling terdiri dari informasi medis, informasi masalah genetika, dan langkah atau tindak lanjut hasil skrining. Konseling tersedia mulai dari skrining level II dan level di atasnya, yaitu setelah diagnosis talasemia dapat ditegakkan.
 - a) *Informed Consent* berisi penjelasan tentang talasemia, manfaat dan implikasi skrining serta tanda persetujuan dari calon yang akan dilakukan skrining
 - b) Konselor adalah orang yang sudah mendapatkan pelatihan serta mendapatkan sertifikat melakukan konseling, bisa dokter/tenaga kesehatan lain sesuai dengan kompetensi dirinya (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014).

Hasil dari skrining individu terdiri dari data laboratorium dan informasi klinis yang telah diperiksa, dikonfirmasi, dan divalidasi. Rumah sakit pendidikan di daerah setempat memiliki tanggung jawab untuk mendaftarkan data ini ke badan registrasi nasional yang bersangkutan. Setelah terkonfirmasi bahwa seseorang memiliki gen talasemia, langkah selanjutnya adalah melacak perkembangan kesehatan mereka secara keseluruhan, termasuk status pernikahan dan aspek kesehatan reproduksi. Pencatatan informasi ini menjadi penting karena membantu dalam mengidentifikasi individu yang rentan terhadap talasemia dan memastikan bahwa mereka mendapatkan perawatan dan pemantauan yang sesuai. Selain itu, informasi ini juga dapat digunakan untuk mengevaluasi dampak talasemia pada populasi yang lebih besar, yang dapat membantu dalam perencanaan program pencegahan dan intervensi yang lebih baik. Untuk memulai diagnostik, nilai *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dan *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) diperiksa. Setelah itu, elektroforesis hemoglobin otomatis digunakan untuk mengukur tingkat HbA2 dan HbF serta berbagai jenis hemoglobin lainnya. Mungkin diperlukan terapi suplementasi besi pada pasien dengan karakteristik mikrositik hipokrom dan kadar feritin di bawah 12,0 g/dL atau saturasi transferin di bawah 5%. Jika kadar hemoglobin meningkat setelah dua minggu terapi besi, terapi besi harus dilanjutkan dan elektroforesis hemoglobin harus diulang setelah tiga bulan (Wiradnyana, 2013).



Sumber: Wiradnyana (2013)

Gambar 3.3 Algoritma Skrining Talasemia di Indonesia dengan Sistem Rujukan

Algoritma skrining talasemia di Indonesia dengan sistem rujukan dapat dilihat pada Gambar 3.3.

Selama dua minggu, suplementasi zat besi diberikan untuk mengidentifikasi anemia defisiensi besi. Jika kadar Hb meningkat sekitar 1 g/dL, diagnosis anemia defisiensi besi dapat ditegakkan dan terapi dimulai sesuai dengan protokol yang telah ditetapkan untuk anemia defisiensi besi. Jika anemia defisiensi besi dapat dieliminasi, tetapi kadar Hb tetap rendah, langkah berikutnya adalah melakukan elektroforesis otomatis untuk menentukan tipe Hb. Kemudian, jika hasil elektroforesis otomatis tidak memberikan informasi yang cukup jelas, tahap selanjutnya adalah melakukan analisis DNA. Proses ini diterapkan ketika hasil dari elektroforesis otomatis tidak memberikan gambaran yang komprehensif (Vranken, 2010).

E. Diagnosis Talasemia

Diagnosis talasemia mencakup evaluasi riwayat keluarga, pemeriksaan fisik, dan serangkaian uji laboratorium. Meskipun tanda-tanda yang muncul pada berbagai jenis talasemia serupa, tingkat keparahan kondisi ini dapat bervariasi, tergantung pada rantai asam amino yang terkena. Upaya untuk mengidentifikasi anak-anak yang memiliki talasemia adalah dengan cara mengevaluasi indeks sel darah merah, melakukan skrining baik pada bayi yang baru lahir maupun saat prenatal, serta memberikan informasi dan persiapan kepada keluarga. Kemungkinan talasemia dapat dideteksi segera dengan melakukan pemeriksaan darah rutin, seperti kadar hemoglobin (Hb), volume sel darah merah rata-rata (MCV), dan kadar konsentrasi hemoglobin rata-rata (MCH). Tambahan lagi, pemeriksaan tambahan seperti serum feritin, serum besi, transferin, *total iron binding capacity* (TIBC), dan aspirasi sumsum tulang. Pemeriksaan hitung darah lengkap dapat mendeteksi anemia mikrositik ringan pada pasien dengan talasemia minor. Defisiensi besi, anemia sideroblastik, dan anemia akibat penyakit kronis juga dapat menyebabkan anemia mikrositik (Muncie & Campbell, 2009; Vranken, 2010).

Rendahnya kadar hemoglobin adalah satu-satunya gejala mungkin dari karier talasemia pada dewasa yang sehat. Jika nilai MCH <27 pg dan MCV <80 fl untuk semua jenis karier, seseorang dianggap

sebagai karier. Pemeriksaan pola hemoglobin dan status besi dilakukan jika ditemukan nilai MCV atau MCH yang rendah. Pemeriksaan elektroforesis hemoglobin dilakukan jika diagnosis talasemia minor masih belum jelas setelah pemeriksaan tersebut (Leung & Lao., 2012; Muncie & Campbell, 2009; Vranken, 2010).

Peningkatan lebar distribusi sel darah merah (RDW) lebih dari 90% dapat terjadi pada defisiensi besi dan sekitar 50% pada talasemia. Namun, anemia mikrositik dengan RDW yang normal selalu menunjukkan talasemia sehingga orang dengan peningkatan RDW harus diperiksa lebih lanjut (Muncie & Campbell, 2009). Pengukuran RDW tidak cukup spesifik dan sensitif untuk membedakan talasemia beta trait dari defisiensi besi.

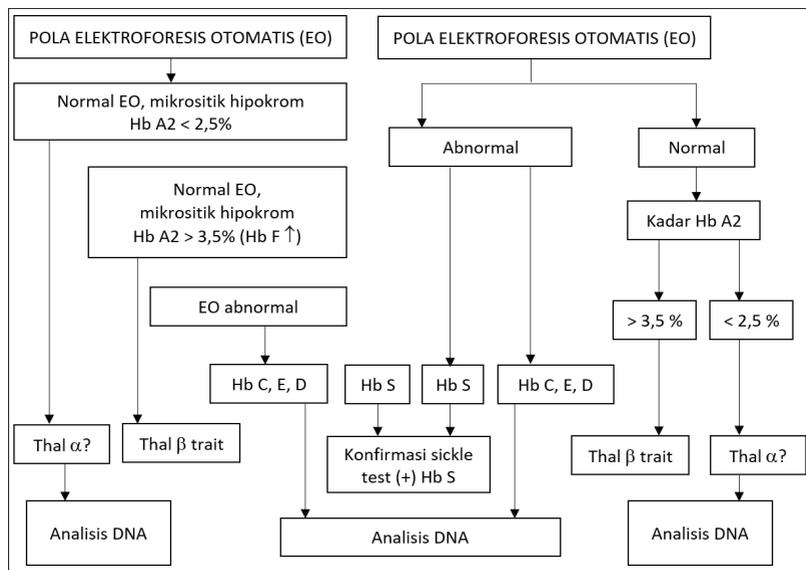
Hemoglobin adalah protein yang kaya akan zat besi dan memiliki beberapa bentuk yang berbeda dalam tubuh manusia. Berikut adalah beberapa bentuk hemoglobin yang ditemukan dalam tubuh manusia.

- 1) Hemoglobin A (HbA): Hemoglobin A adalah bentuk hemoglobin yang paling umum pada orang dewasa yang sehat. Hemoglobin A terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai beta. Hemoglobin A bertanggung jawab untuk membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh dan mengeluarkan karbon dioksida dari jaringan kembali ke paru-paru untuk diekskresikan.
- 2) Hemoglobin F (HbF): Hemoglobin F, yang juga dikenal sebagai hemoglobin fetal, adalah bentuk hemoglobin utama yang ada pada janin selama kehamilan dan pada bayi baru lahir. Hemoglobin F terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai gamma. Hemoglobin F memiliki afinitas oksigen yang lebih tinggi dibandingkan dengan hemoglobin A sehingga memungkinkannya untuk secara efisien mengekstraksi oksigen dari aliran darah ibu dan mengirimkannya ke janin yang sedang berkembang.
- 3) Hemoglobin H (HbH): Hemoglobin H adalah bentuk hemoglobin yang abnormal dan terkait dengan kondisi genetik yang disebut alfa-talasemia. Hemoglobin H terbentuk ketika terjadi defisiensi atau ketiadaan rantai globin alfa. Hemoglobin H terdiri dari empat rantai beta dan memiliki kapasitas pengangkutan

oksigen yang berkurang. Individu dengan penyakit hemoglobin H mungkin mengalami anemia kronis dan gejala terkait lainnya (Baskoro et al., 2016).

Setiap bentuk hemoglobin memiliki peran khusus dalam pengangkutan oksigen dan dapat memberikan wawasan tentang berbagai kondisi kesehatan ketika diukur dalam darah. Pada kasus talasemia, adanya inklusi hemoglobin H dalam sel darah merah menunjukkan diagnosis pembawa sifat alfa talasemia. Pembawa sifat beta talasemia harus memiliki kadar HbA2 lebih dari 3,5% dan hemoglobin F harus lebih tinggi. Jika kadar HbA2 kurang dari 3,5%, itu menunjukkan talasemia alfa atau jenis talasemia beta lainnya. Meskipun pola hemoglobin normal dapat menunjukkan kekurangan besi, mereka tidak dapat menghindari pembakat talasemia (*thalassemia trait*). Oleh karena itu, setelah pengobatan defisiensi besi, pemeriksaan hemoglobin harus diulang (Dewanto et al., 2016; Leung & Lao., 2012).

Alur penegakan diagnosis dengan alat elektroforesis otomatis dapat dilihat pada Gambar 3.4.



Sumber: Wiradnyana (2013)

Gambar 3.4 Alur Penegakan Diagnosis dengan Alat Elektroforesis Otomatis

F. Penanganan Talasemia dalam Kehamilan

Wanita yang menderita talasemia berisiko mengalami komplikasi yang memengaruhi ibu dan janinnya. Ibu mengalami komplikasi seperti preeklamsia, gagal jantung, dan anemia hemolisis, sedangkan janin mengalami komplikasi, seperti pertumbuhan janin terhambat (PJT), kelahiran prematur, dan bayi memiliki berat badan kurang dari normal selama kehamilan (Hanprasertpong et al., 2013).

Wanita hamil dengan talasemia dapat mengalami gejala anemia yang lebih parah saat melakukan skrining ulang pada usia kehamilan 24–28 minggu atau pada awal kunjungan prenatal. Selama kehamilan, kebutuhan transfusi darah dapat meningkat. Pasien yang tidak bergantung pada transfusi darah, seperti mereka yang menderita talasemia intermedia atau Hemoglobin H, mungkin memerlukan transfusi darah, baik selama kehamilan maupun setelah melahirkan. Untuk talasemia beta mayor, penderitanya sangat penting untuk mempertahankan kadar hemoglobin minimal 10 g/dL. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) rutin dapat digunakan untuk memantau fungsi jantung dan pertumbuhan janin (Creasy et al., 2014).

Perencanaan kehamilan dan pengelolaan selama kehamilan sangat penting bagi wanita dengan talasemia. Pengetahuan tentang diagnosis, edukasi, dan penatalaksanaan yang tepat terkait talasemia selama kehamilan perlu dimiliki oleh dokter dan tenaga medis lainnya. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam tentang talasemia selama kehamilan sangat penting (Rodiani & Anggoro, 2017).

Ibu dengan talasemia dianjurkan untuk mendapatkan perawatan prenatal dari tim kebidanan, bidan, ahli hematologi, spesialis jantung, dan profesional lainnya. Perawatan prenatal yang dianjurkan untuk ibu hamil dengan talasemia adalah tes darah dan pemeriksaan kehamilan rutin. Hal tersebut dikarenakan ibu hamil dengan talasemia lebih berisiko dalam transfusi darah, keguguran, preeklamsia, janin kecil untuk usia kehamilan, persalinan prematur, dan keterlambatan pematangan janin (Hanprasertpong et al., 2013).

Transfusi sel darah merah—prosedur di mana sel darah merah dengan hemoglobin normal disuntikkan melalui pembuluh vena—adalah salah satu terapi utama untuk pasien dengan talasemia sedang atau berat. Transfusi darah harus dilakukan secara teratur agar tidak terjadi komplikasi karena masa hidup sel darah merah sekitar 120 hari. Transfusi sel darah merah diperlukan untuk mempertahankan level hemoglobin di atas 8,0 g/dL pada talasemia beta intermedia dan di atas 10 g/dL pada talasemia beta mayor. Bagi penderita talasemia beta mayor, sebaliknya, transfusi darah harus dilakukan secara teratur. Hal penting yang harus dilakukan ialah memaksimalkan pertumbuhan janin dan mengurangi risiko komplikasi, seperti hemolisis dan pembentukan bekuan darah (Vichinsky & Levine, 2012). Transfusi akan dilakukan ketika hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa pasien memiliki talasemia mayor. Selain itu, jika kadar hemoglobin (Hb) dalam darah kurang dari 7 gram per desiliter (g/dL) setelah dua kali pemeriksaan dengan selang waktu lebih dari dua minggu dan tanpa adanya tanda-tanda infeksi, transfusi juga akan dilakukan. Transfusi juga dapat dipertimbangkan jika kadar Hb lebih dari 7 g/dL, tetapi pasien mengalami masalah pertumbuhan yang lambat atau mengalami deformitas tulang yang disebabkan oleh talasemia (Kemenkes RI, 2018).

Transfusi darah, yang dilakukan rutin oleh ibu hamil dengan talasemia, selama kehamilan perlu diberikan beriringan dengan terapi kelasi besi. Terapi kelasi besi adalah pengobatan yang digunakan untuk mengurangi kadar besi berlebih dalam tubuh. Terapi kelasi besi selama kehamilan dapat meningkatkan risiko kelainan tulang pada janin. Oleh karena itu, disarankan untuk menghentikan penggunaan *deferasirox* dan *deferiprone* tiga bulan sebelum konsepsi dan kemudian beralih ke *desferrioxamine*. *Deferoxamine* (DFO) adalah obat yang digunakan untuk mengatasi kelebihan zat besi (indikasi yang disetujui) dan keracunan aluminium. *Deferoxamine* biasanya diberikan melalui infus subkutan selama 12 jam atau 5–7 hari dalam seminggu jika agen kelasi besi diberikan di luar kehamilan. *Deferoxamine* aman digunakan untuk induksi ovulasi karena waktu paruh yang singkat. Dengan dosis

rendah, itu aman digunakan setelah kehamilan dua puluh minggu, tetapi sebaiknya tidak digunakan pada trimester pertama kehamilan. Dosis rendah *deferoxamine* (20 mg/kg/hari) dapat diberikan subkutan selama 4–5 hari seminggu mulai dari usia kehamilan 20–24 minggu untuk wanita dengan risiko dekompensasi kardiovaskular yang tinggi. Studi menunjukkan bahwa jika terapi kelasi besi dihentikan sebelum atau segera setelah kehamilan, mayoritas wanita akan membutuhkan lebih banyak transfusi (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014; Wiradnyana, 2013). Penatalaksanaan talasemia dalam kehamilan dapat dilihat pada Tabel 3.1 dan Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Penatalaksanaan Talasemia Beta dalam Kehamilan

| Talasemia | Penatalaksanaan |
|-------------------------|--|
| Talasemia β mayor | <p>Sebelum kehamilan dan sebelum persalinan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kehamilan jarang terjadi 2. Tinjau kembali pengobatan (hentikan pemberian kelasi besi, berikan kalsium dan vitamin D untuk suplementasi densitas tulang) 3. Hindari pemberian zat besi 4. Berikan asam folat 5. Berikan transfusi bila terjadi anemia 6. Skrining pasangan: bila hasilnya positif, pertimbangkan konseling dan diagnosis prenatal <p>Saat kehamilan dan persalinan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cara persalinan tergantung status keadaan jantung dan adanya disproporsi sefalopelvik 2. Cek darah tali pusat |
| Talasemia β minor | <p>Sebelum kehamilan dan sebelum persalinan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Berikan asam folat 2. Berikan zat besi oral bila kadar feritin rendah 3. Skrining pasangan: bila hasilnya positif, pertimbangkan konseling dan diagnosis prenatal <p>Saat kehamilan dan persalinan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cek darah tali pusat bila pasien memiliki risiko saat kehamilan 2. <i>Follow up</i> bila pasien memiliki risiko saat kehamilan |

Sumber: Dewanto et al. (2016)

Tabel 3.2 Penatalaksanaan Talasemia Alfa dalam Kehamilan

| Talasemia | Penatalaksanaan |
|--|--|
| Talasemia α (HbH disease) | Sebelum kehamilan dan sebelum persalinan: 1. Berikan asam folat 2. Transfusi bila anemia berat 3. Skrining pasangan: bila hasilnya positif, pertimbangkan konseling dan diagnosis prenatal Saat kehamilan dan persalinan: <i>Cross match</i> darah bila anemia berat atus: <i>follow up</i> hematologi |
| Talasemia α (Hb Bart's hidro ps) | Sebelum persalinan: Tidak ada pengobatan untuk fetal hidrops (tidak dapat hidup) Saat kehamilan dan persalinan: Kesulitan persalinan karena bayi besar Setelah persalinan: Konseling mengenai kejadian saat ini dan perencanaan kehamilan berikutnya |
| Talasemia α trait | Sebelum kehamilan dan sebelum persalinan: 1. Berikan asam folat 2. Skrining pasangan: bila hasilnya positif, pertimbangkan konseling dan diagnosis prenatal. Saat kehamilan dan persalinan: Cek darah tali pusat bila pasien memiliki risiko saat kehamilan |

Sumber: Dewanto et al. (2016)

G. Komplikasi Talasemia

Saat ini, perawatan yang tersedia hanya bertujuan untuk meningkatkan harapan hidup penderita talasemia berat. Hal ini berarti mereka akan tetap menghadapi berbagai komplikasi yang muncul seiring berjalannya waktu (Cappellini et al., 2014; Leung & Lao, 2012). Komplikasi yang terjadi pada pasien talasemia, yaitu sebagai berikut.

1) Penumpukan besi dan gagal jantung

Terapi utama untuk penderita Talasemia adalah transfusi darah, tetapi transfusi berulang dapat menyebabkan peningkatan

kandungan zat besi dalam sel darah merah. Penumpukan zat besi terjadi karena akumulasi zat besi yang berasal dari transfusi dan peningkatan absorpsi zat besi karena eritropoesis yang tidak efektif. Penumpukan zat besi yang terus-menerus dapat mengakibatkan gangguan irama jantung, gagal jantung, bahkan risiko serangan jantung.

2) Perikarditis

Perikarditis adalah peradangan pada lapisan tipis berbentuk kantong yang melapisi jantung (perikardium).

3) Endokrin

Toksitas besi dapat menyebabkan kerusakan pada organ-organ endokrin, yang dapat mengakibatkan gangguan pada kelenjar pituitari, hipogonadisme hipogonadotropik, diabetes, hipotiroidisme, osteopenia, dan osteoporosis. Dampak dari kerusakan organ endokrin ini biasanya meliputi gangguan menstruasi primer dan sekunder. Gangguan menstruasi primer adalah kondisi ketika seorang gadis remaja belum mengalami menstruasi (*menarche*) di usia 15 tahun, sedangkan gangguan menstruasi sekunder adalah kondisi ketika seorang wanita mengalami menstruasi secara normal, namun kemudian mengalami berhenti menstruasi selama tiga bulan atau lebih secara berturut-turut.

4) *Alloimmunisasi*

Pasien yang telah menjalani splenektomi dan menerima transfusi darah dari donor dengan etnis yang berbeda dari penerima lebih rentan terhadap komplikasi seperti *alloimmunisasi* dan produksi alloantibodi sebagai hasil dari pemberian transfusi berulang. *Alloimmunisasi* adalah kondisi ketika tubuh seseorang menghasilkan antibodi terhadap sel darah merah yang berasal dari donor yang berbeda. Risiko buruk yang mungkin terjadi akibat *alloimmunisasi* adalah eritrosit menjadi mudah hancur dan usia sel darah merah menjadi pendek sehingga memperburuk anemia pada penderita

talasemia. Risiko terjadinya *alloimmunisasi* dapat diperkecil dengan melakukan uji tipe darah yang cermat dan memilih donor yang memiliki tipe darah yang sesuai dengan penerima. Selain itu, pemberian imunoglobulin dapat membantu mengurangi risiko terjadinya *alloimmunisasi* pada penderita talasemia.

5) Infeksi virus

Karena mereka kehilangan organ yang berfungsi untuk melawan infeksi, pasien perlu yang menjalani splenektomi (Cappellini et al., 2014; Leung & Lao, 2012). Splenektomi adalah prosedur bedah yang umum dilakukan pada beberapa pasien dengan talasemia. Tujuan utama dari splenektomi pada pasien talasemia adalah untuk mengurangi konsumsi darah yang berlebihan dan mengurangi akumulasi zat besi yang parah. Prevalensi splenektomi di Pusat Talasemia Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr Cipto Mangunkusumo adalah 13,7%. Sebelum melakukan splenektomi, manfaat dan risiko harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena tindakan splenektomi juga berisiko terjadinya peristiwa tromboembolik vena (Andriastuti et al., 2016).

H. Pencegahan Talasemia

Pencegahan talasemia bertujuan untuk mengurangi jumlah bayi yang lahir dengan talasemia mayor. Terdapat dua pendekatan target yang digunakan dalam pencegahan talasemia, yaitu pendekatan retrospektif dan prospektif (Lanni et al., 2008). Pendekatan retrospektif melibatkan penelusuran anggota keluarga dengan riwayat talasemia mayor. Metode prospektif menggunakan skrining untuk mengidentifikasi kasus talasemia dalam populasi tertentu. Secara umum, pencegahan talasemia melibatkan pendidikan masyarakat tentang penyakit talasemia, skrining untuk mengidentifikasi kasus talasemia, konseling genetika sebelum pernikahan, dan diagnosis prenatal (Lanni et al., 2008).

1. Edukasi

Salah satu bagian penting dari program pencegahan talasemia adalah memberikan edukasi kepada masyarakat. Masyarakat perlu diberikan pemahaman tentang sifat genetik dan warisan penyakit ini, terutama mengingat tingginya frekuensi individu yang menjadi karier talasemia di komunitas.

Di Indonesia, pendekatan edukasi terhadap talasemia meliputi berbagai strategi untuk meningkatkan kesadaran, mencegah kasus baru, memberikan informasi dan dukungan, baik kepada individu maupun masyarakat yang terkena talasemia. Beberapa pendekatan yang dilakukan, antara lain, memberikan edukasi tentang pentingnya melakukan tes pendeteksian pembawa talasemia sebelum menikah atau hamil, meningkatkan kesadaran tentang perencanaan keluarga dan kesehatan reproduksi untuk mencegah kelahiran bayi dengan talasemia, serta melakukan kampanye kesadaran publik melalui berbagai media untuk menyebarkan informasi tentang talasemia: pencegahan dan layanan dukungan yang tersedia. Selain itu, dilakukan juga program skrining di fasilitas kesehatan dan sekolah untuk mengidentifikasi individu yang berisiko terkena talasemia sebagai intervensi dan dukungan dini. Terdapat juga kelompok dukungan dan layanan konseling untuk individu dan keluarga yang terkena talasemia supaya dapat memberikan dukungan emosional, edukasi, dan sumber daya untuk mengelola kondisi tersebut. Kolaborasi dengan tenaga kesehatan, lembaga pemerintah, organisasi non-pemerintah (LSM), dan pemimpin masyarakat juga dilakukan untuk memperkuat upaya edukasi dan pencegahan talasemia (Kemenkes RI, 2018).

2. Skrining Karier

Skrining karier talasemia adalah metode pengujian untuk mengetahui apakah seseorang adalah pembawa sifat talasemia atau tidak. Skrining ini dilakukan melalui berbagai program yang bertujuan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko terkena talasemia dan memberikan

intervensi serta dukungan dini. Beberapa program skrining dilakukan di fasilitas kesehatan dan sekolah untuk mengidentifikasi individu yang berisiko terkena talasemia. Selain itu, skrining pranikah juga diperlukan agar dapat mencegah lebih dini pernikahan di antara pembawa sifat talasemia minor. Skrining karier talasemia juga dilakukan melalui kampanye kesadaran publik dan edukasi tentang pentingnya melakukan tes pendeteksian pembawa talasemia sebelum menikah atau hamil. Skrining karier talasemia sangat penting dilakukan untuk mencegah kelahiran bayi dengan talasemia dan memperbaiki kualitas hidup penderita talasemia. Fokus dari skrining ini adalah penemuan talasemia β - dan α , serta Hb S, C, D, dan E (WHO, 2004;Setiawan et al., 2022).

Baik sebelum pernikahan maupun setelah kelahiran bayi, skrining dapat dilakukan di banyak tempat, seperti sekolah, klinik dokter keluarga, klinik keluarga berencana, dan klinik antenatal. Di daerah dengan risiko tinggi, program skrining khusus dapat dilakukan sebelum pernikahan atau memiliki anak. Skrining populasi dianggap lebih efektif daripada pendekatan genetik konvensional yang bergantung pada penelusuran silsilah keluarga. Metode skrining yang didasarkan pada silsilah genetik ini sangat efektif di wilayah yang memiliki tingkat perkawinan antarkerabat yang tinggi (WHO, 2004).

Metode pemeriksaan talasemia yang akurat dan definitif adalah dengan melakukan pemeriksaan kualitatif HbA₂, HbF, rasio sintesis rantai globin, dan analisis DNA untuk menemukan mutasi. Namun, setiap pemeriksaan ini akan menghabiskan banyak uang. Pasien talasemia biasanya menunjukkan anemia hipokromik (MCH < 26 pg) dan mikrositik (MCV < 75 fl). Kedua kelainan ini dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal untuk mengidentifikasi karier talasemia. Untuk mencegah anemia mikrositik akibat kekurangan besi, pemeriksaan seperti kadar feritin serum, porfirin bebas eritrosit, atau kapasitas total besi serum untuk mengikat besi harus dilakukan (Giardina & Forget, 2008).

3. **Konseling genetika**

Konseling genetika pada kasus talasemia ini berupa informasi tentang pewarisan gen pada keturunan penderita talasemia dan seberapa besar risiko untuk memiliki anak dengan talasemia. Konseling genetika dapat membantu pasien dan keluarga untuk memahami penyakit secara lebih baik, termasuk cara mengelola gejala dan komplikasi yang terkait dengan talasemia. Selain itu, konseling genetika juga dapat membantu pasien dan keluarga untuk memahami risiko dan pilihan reproduksi, termasuk tes genetik dan pilihan pernikahan yang tepat untuk mencegah kelahiran bayi dengan talasemia. Konseling genetika juga dapat memberikan dukungan emosional dan psikososial kepada pasien dan keluarga untuk membantu mereka menghadapi tantangan yang terkait dengan talasemia, seperti stres, kecemasan, dan perubahan gaya hidup. Konseling genetika pada pasien talasemia sangat penting untuk membantu pasien dan keluarga membuat keputusan yang tepat dan memperbaiki kualitas hidup mereka (Setiawan et al., 2021).

4. **Diagnosis Prenatal**

Diagnosis prenatal melibatkan penerapan skrining untuk menentukan apakah wanita hamil adalah karier talasemia selama kunjungan pranatal. Jika wanita hamil tersebut teridentifikasi sebagai pembawa, langkah selanjutnya ialah melakukan skrining pembawa pada suaminya. Program diagnosis prenatal saat ini, terutama difokuskan pada talasemia + dan O yang memerlukan transfusi darah serta sindrom hidrops Hb Bart. Namun, jika keduanya ternyata adalah pembawa, dan terdapat kemungkinan gen talasemia homozigot, diagnosis prenatal akan diberikan pada janin, dan kemungkinan kehamilan akan dibahas untuk dihentikan (Hoffman et al., 2000).

Konseling prenatal diberikan kepada pasangan yang berisiko memiliki anak dengan talasemia mayor untuk memastikan apakah janin mereka benar-benar menderita penyakit tersebut. Diagnosis prenatal mencakup sebagai berikut.

1) Fetal sampling

Metode ini dapat digunakan pada 10–14 minggu kehamilan untuk sampel *chorionic villus* (CVS). Setelah melihat korion frondosum melalui USG, bagian kecilnya diambil dengan *forcep biopsy* atau *syringe* berisi media dengan tekanan negatif. Semua ini dilakukan secara steril dengan menggunakan jarum spinal. Korion ini dianggap sebagai representasi sel fetus karena berasal dari zigot. Tes laboratorium dilakukan setelah darah dan desidua ibu dibersihkan. Hasilnya dibandingkan dengan hasil analisis mutasi dan karakter DNA dari orang tua. Kematian janin akibat CVS adalah 0,5–1% (Hoffman et al., 2000).

2) Amniosentesis

Metode ini dapat digunakan pada usia kehamilan 16 hingga 26 minggu. Kantong cairan amnion dilihat melalui ultrasonografi (USG) dan diambil menggunakan *syringe* yang terhubung ke jarum spinal yang steril. Amniosit, sel deskuamasi yang ditemukan di kulit, saluran pernapasan, usus besar, dan genitourinaria janin ditemukan dalam cairan amnion. Analisis DNA kemudian dapat dilakukan dari amniosit ini. Risiko kematian janin adalah 0,5%, menurut amniosentesis. Antara minggu ke-18 dan ke-22 kehamilan, dapat dilakukan *sampling* darah fetal, kordosentesis, atau *percutaneous umbilical cord sampling* (PUBS). Untuk memungkinkan *typing* hemoglobin dan analisis DNA, diambil 1–2 mililiter darah janin dengan panduan USG untuk mencari tali pusat. Karena *typing* hemoglobin hanya memerlukan waktu yang singkat, prosedur ini lebih menguntungkan CVS dan amniosentesis. Kordosentesis memiliki risiko kematian janin 2–3%. Umur kehamilan, kesediaan orang tua, dan kemampuan operator memengaruhi pemilihan metode. Orang tua yang berisiko terkena hidrop fetalis Hb Bart dapat melakukan pemeriksaan janin terlebih dahulu untuk melihat kardiomegali janin, yang merupakan tanda yang mudah dikenali dan dapat dideteksi secara dini (Hoffman et al., 2000).

3) Diagnosis laboratorium termasuk *typing* hemoglobin dan analisis DNA

Tes laboratorium dan analisis DNA yang diperlukan untuk talasemia meliputi pemeriksaan darah lengkap, elektroforesis hemoglobin, dan tes genetik. Pemeriksaan darah lengkap meliputi pemeriksaan hemoglobin, lekosit, eritrosit, trombosit, hematokrit, diffcount, LED, MCV, MCH, dan MCHC. Elektroforesis hemoglobin bertujuan untuk menganalisis jenis hemoglobin di dalam sel darah merah. Sementara itu, tes genetik dapat dilakukan melalui analisis DNA untuk mengidentifikasi adanya mutasi gen talasemia, baik itu talasemia beta-gen globin beta di kromosom 11 maupun jenis lainnya. Tes genetik merupakan metode yang penting untuk diagnosis talasemia, terutama dalam kasus-kasus ketika pemeriksaan hematologi tidak dapat memberikan konfirmasi yang pasti. Tes genetik juga penting untuk keperluan konseling genetik dan diagnosis prenatal. Tes laboratorium dan analisis DNA ini dapat membantu dalam diagnosis dan manajemen yang tepat untuk pasien talasemia (Hoffman et al., 2000).

4) Konseling

Selama usia kehamilan 8 hingga 18 minggu, diagnosis prenatal dapat dilakukan (Giardina & Forget, 2008; Hoffman et al., 2000). Metode ini menggunakan analisis DNA janin untuk menemukan gen yang tidak biasa. Dua prosedur utama yang digunakan untuk pengambilan sampel janin adalah amniosentesis dan biopsi vili korialis (VCS). Biopsi vili korialis disukai karena dapat dilakukan pada usia kehamilan yang lebih awal, biasanya sekitar 9 minggu (Hoffman et al., 2000). Namun, untuk mengurangi risiko malformasi janin pada usia kehamilan kurang dari 10 minggu, WHO merekomendasikan biopsi vili korialis dilakukan pada usia kehamilan 10–12 minggu. Sangat penting bahwa sampel janin diambil oleh ahli fetomaternal yang dilengkapi dengan panduan USG berkualitas tinggi. Jika biopsi dilakukan oleh ahli, risiko abortus sekitar 1–2%. (WHO, 2004). Pengambilan cairan amnion—amniosentesis—biasanya berhasil dilakukan pada usia

kehamilan lebih dari 14 minggu. Metode ini lebih mudah, tetapi mungkin tidak efektif pada usia kehamilan yang lebih lama karena jumlah sel janin yang baru dilepas mungkin kurang (Giardina & Forget, 2008; Hoffman et al., 2000).

Teknik dan metode skrining laboratorium talasemia di Indonesia dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Teknik dan Metode Skrining Laboratorium Talasemia di Indonesia

| Level skrining | Tujuan Pemeriksaan | Jenis/Teknik Pemeriksaan | Alat | SDM Terkait | Supervisor Quality Control |
|---|---|--|---|---|---|
| Level I (RS Kabupaten/ Kota) | <ul style="list-style-type: none"> Skrining anemia mikrositik hipokromik | <ul style="list-style-type: none"> Hematologi Lengkap (Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW, morfologi darah tepi) | <ul style="list-style-type: none"> <i>Electronic blood cell counter (Sysmex, Cell Dyn)</i> | <ul style="list-style-type: none"> Analisis kesehatan Spesialis Anak Spesialis Obgin Spesialis Penyakit Dalam | <ul style="list-style-type: none"> Sarana dan prasarana : Balai Besar Laboratorium Kesehatan Kompetensi SDM : Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Lembaga Eijkman |
| Level II (RS rovinsi/RS pendidikan/ Laboratorium swasta yang memadai) | <ul style="list-style-type: none"> Skrining anemia mikrositik hipokromik Skrining talasemia | <ul style="list-style-type: none"> Hematologi Lengkap Feritin Hb typing | <ul style="list-style-type: none"> <i>Electronic blood cell counter (Sysmex, Cell Dyn)</i> ELISA Elektroforesis otomatis | <ul style="list-style-type: none"> Spesialis Patologi Klinik Spesialis Anak Spesialis Penyakit Dalam Spesialis Obgin | |
| Level III (RS Rujukan Nasional) | <ul style="list-style-type: none"> Skrining anemia mikrositik hipokromik Skrining talasemia Diagnosis prenatal Analisis DNA (common mutation) | <ul style="list-style-type: none"> Hematologi Lengkap Feritin Hb typing | <ul style="list-style-type: none"> <i>Electronic blood cell counter (Sysmex, Cell Dyn)</i> ELISA Elektroforesis otomatis | <ul style="list-style-type: none"> Spesialis Patologi Klinik Spesialis Anak Spesialis Penyakit Dalam Spesialis Obgin yang telah mendapat pelatihan dan sertifikat kompetensi Ahli Genetika | Lembaga Eijkman |
| Level IV (Laboratorium Rujukan Nasional) | <ul style="list-style-type: none"> Skrining anemia mikrositik hipokromik Skrining talasemia Analisis DNA (uncommon mutation) | <ul style="list-style-type: none"> Hematologi Lengkap Feritin Hb typing Analisis DNA | | Ahli Genetika | Lembaga Eijkman |

Sumber: Wiradnyana (2013)

Salah satu metode yang telah dikembangkan untuk mendapatkan DNA janin adalah dengan mengisolasi sel darah merah janin (*fetal nucleated red blood cell*) dari darah perifer ibu. Langkah berikutnya melibatkan penggunaan metode *polymerase chain reaction* (PCR) untuk memeriksa DNA janin. Sementara itu, analisis *Southern Blot*, pemetaan gen (*gene mapping*), dan analisis *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) digunakan dalam upaya mendeteksi mutasi talasemia. Selain itu, sedang dikembangkan pendekatan untuk diagnosis prenatal talasemia sebelum implantasi janin dengan menggunakan analisis tubuh polar (Hoffman et al., 2000).

Usia kehamilan menentukan metode pengakhiran kehamilan. Secara umum, ada dua metode yang berbeda, yaitu metode operatif dan metode kesehatan. Metode operatif melibatkan prosedur bedah atau invasif untuk mengakhiri kehamilan. Ini umumnya digunakan pada kehamilan yang sudah mencapai tahap lanjut, seperti trimester kedua atau ketiga. Penggunaan obat-obatan untuk mengakhiri kehamilan biasanya digunakan pada awal kehamilan, biasanya hingga 10 minggu pertama. Salah satu metode medis yang umum adalah aborsi medis dengan menggunakan kombinasi dua obat, misoprostol dan mifepristone (RU-486). Obat ini biasanya diberikan di bawah pengawasan tenaga medis. Namun, saat memilih metode pengakhiran kehamilan, beberapa praktisi kebidanan sering mempertimbangkan usia kehamilan. Pada usia kehamilan kurang dari 13 minggu, pengakhiran kehamilan biasanya dilakukan melalui suntikan. Aborsi dilakukan setelah 14 minggu dengan induksi prostaglandin. Selain itu, ada pilihan tambahan, seperti menggabungkan teknik medis dan operatif (WHO, 2004).

I. Dampak Skrining Talasemia terhadap Psiko-sosial, Ekonomi, Etiko-Legal, dan Agama di Indonesia

Skrining talasemia memiliki dampak yang beragam pada aspek psiko-sosial, ekonomi, etika, dan agama di Indonesia. Keragaman faktor harus dipertimbangkan dalam kebijakan dan strategi pencegahan

talasemia. Pencegahan talasemia memiliki dampak positif terkait ekonomi dan finansial yang lebih besar daripada tidak melakukannya sama sekali. Biaya untuk melakukan skrining talasemia adalah sekitar Rp350 ribu hingga Rp400 ribu per individu. Ini jelas lebih terjangkau jika dibandingkan dengan biaya perawatan jangka panjang untuk seorang pasien talasemia selama setahun. Sebagai perbandingan, penanganan seorang pasien dengan berat badan 20 kg saat ini memerlukan biaya sekitar Rp300 juta per tahun. Jumlah ini setara dengan biaya skrining talasemia untuk sekitar 750 orang. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), biaya tahunan program nasional pencegahan talasemia sebanding dengan biaya perawatan medis satu pasien dalam satu tahun. Keuntungan dari program pencegahan talasemia adalah biayanya tetap stabil seiring berjalannya waktu. Di sisi lain, biaya perawatan medis cenderung terus meningkat dari tahun ke tahun, seperti yang diungkapkan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 2018. Berdasarkan pengalaman di Iran, perusahaan asuransi bersedia menanggung biaya skrining talasemia karena mereka melihat manfaat finansial dalam mencegah penyakit ini. Oleh karena itu, mereka lebih suka terlibat dalam program pencegahan talasemia. Untuk memastikan bahwa individu yang sudah didiagnosis menderita talasemia—terutama mereka yang aktif dalam dunia kerja—tidak kehilangan manfaat jaminan asuransi mereka, program pencegahan talasemia perlu memberikan informasi yang memadai dan pemahaman kepada pemegang polis tentang penyakit ini (Samavat & Modell, 2004).

Sangat penting untuk mengadakan diskusi mendalam dengan ahli hukum, ahli etika, dan tokoh agama dari berbagai agama tentang masalah moral, hukum, dan agama yang terkait dengan diagnosis talasemia mayor pada janin. Pasal 75 Undang-Undang Kesehatan Tahun 2009 memperbolehkan penghentian kehamilan atau penghentian kehamilan ketika indikasi kedaruratan medis sejak usia prenatal terdeteksi, apakah itu mengancam jiwa ibu, janin, atau penyakit genetik yang serius atau cacat bawaan yang tidak dapat diperbaiki. Namun, undang-undang menetapkan bahwa penghentian kehamilan hanya

dapat terjadi dalam waktu enam bulan setelah tanggal menstruasi dan hanya dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan dengan keterampilan dan pengetahuan yang diperlukan melalui persetujuan pasangan dan wanita tersebut. Sulit untuk menentukan apakah seorang ibu hamil yang berusia kurang dari enam bulan menderita talasemia mayor karena talasemia pranatal hanya dapat didiagnosis saat ibu hamil berusia sepuluh bulan. Ketika diberitahu bahwa mereka telah didiagnosis dengan talasemia mayor, ayah dan ibu, bagaimana pun, dapat mempertimbangkan pilihan fertilitas alternatif untuk memastikan bahwa anak mereka memiliki penyakit tersebut (WHO, 2004).

J. Penutup

Talasemia pada kehamilan merupakan kondisi genetik yang dapat memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan ibu dan janin. Wanita dengan talasemia mayor memiliki risiko lebih tinggi mengalami komplikasi, seperti anemia berat, pertumbuhan janin terhambat, dan kemungkinan preeklampsia atau diabetes gestasional. Perawatan penderita talasemia yang diperlukan selama kehamilan meliputi transfusi darah teratur untuk mengatasi anemia, pemantauan pertumbuhan janin, dan manajemen nutrisi yang tepat. Tes genetik pra-kehamilan dapat membantu mengidentifikasi risiko talasemia pada anak yang akan lahir dan memungkinkan perencanaan perawatan yang sesuai. Program pencegahan talasemia harus segera dilakukan di Indonesia. Rekomendasi untuk penulis berikutnya adalah dapat menambahkan referensi tentang kualitas hidup penderita talasemia.

Referensi

- Alwi, I., Setiati, S., Sudoyo, A. W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., & Syam, A. F. (2009). *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid 1* (5th ed.). Interna Publishing.
- Amelia, R., Labellapansa, A., & Siswanto, A. (2018). Sistem pakar sebagai alat bantu untuk pendekatan diagnosis penyakit Talasemia pada anak menggunakan metode dempster-shafer. *IT Journal Research and Development*, 2(2), 14–23.

- Andriastuti, M., Sari, T. T., Wahidiat, P. A., & Putriasih, S. A. (2016). Kebutuhan transfusi darah pasca-splenektomi pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri*, 13(4), 244-9.
- Andriyani, N. L. M., Sri Arjani, I. A. M., & Bekti, H. S. (2020). *Gambaran kadar hemoglobin pada pekerja percetakan koran di Denpasar* [Disertasi tidak diterbitkan]. Jurusan Teknologi Laboratorium Medis-Poltekkes Denpasar.
- Angastiniotis, M., & Lobitz, S. (2019). Talasemias: An overview. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(1), 16.
- Atmakusumah, T. D., Wahidijat, P. A., Sofro, A. M., Wirawan, R., Tjitrasari, T., Setianingsih, I., & Wibawa, A. (2010). *Pencegahan Talasemia (hasil kajian HTA tahun 2009)*. Dirjen Bina Pelayanan Medik-Kementerian Kesehatan RI.
- Aulia. (2017, 2 Mei). *Faktor risiko penurunan dan klasifikasi thalassemia*. Direktorat P2PTM Kementerian Kesehatan RI. <https://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/subdit-penyakit-kanker-dan-kelainan-darah/faktor-risiko-penurunan-dan-klasifikasi-thalassemia>
- Bajwa, H., & Basit, H. (2022). *Thalassemia*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 31424735.
- Baskoro, F. T., Tjahjono, K., & Setyawati, A. N. (2016). Pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kadar hemoglobin tikus Sprague dawley setelah diberikan paparan asap rokok. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 5(4), 791–799.
- Bhandari, S., & Galanello, R. (2012). Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm. *European Journal of Haematology*, 89(3), 187–197.
- Cao, A., & Kan, Y. W. (2013). The prevention of Talasemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(2). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011775>
- Cappellini, M. D., Viprakasit, V., & Taher, A. T. (2014). An overview of current treatment strategies for Talasemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2(7), 665–679. <https://doi.org/10.1517/21678707.2014.918503>
- Creasy, R. K., Resnik, R., Iams, J. D., Lockwood, C. J., Moore, T. R., & Greene, M. F. (2014). *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine principles and practice (7th ed.)*. Elsevier.
- Davis, B. (2014). Fertility and pregnancy in Talasemia and sickle cell disease. The UK Guidelines. *Talasemia Reports*, 4(3), 4874. <https://doi.org/10.4081/thal.2014.4874>

- Dewanto, J. B., Tansah, H., Dewi, S. P., Napitu, H., Panigoro, R., & Sahiratmadja, E. (2016). Increased knowledge of Talasemia promotes early carrier status examination among medical students. *Universa Medicina*, 34(3), 220. <https://doi.org/10.18051/univmed.2015.v34.220-228>
- Edo. (2021). *Talasemia, kenali dan pahami penanganannya*. Diskominfo Provinsi Jawa Tengah.
- Faturrohman, H., & Pramonojati, A. T. (2020). *Produksi film dokumenter "Kisah Sang Pelopor Yayasan Talasemia Indonesia*. Film dokumenter tentang biografi Bapak Ruswandi yang merupakan seorang pendiri Yayasan Talasemia Indonesia. <https://aceh.tribunnews.com/2017>
- Fucharoen, S., & Winichagoon, P. (2011). Hemoglobinopathies in Southeast Asia. *Hemoglobin*, 11(1), 65–88. <https://doi.org/10.3109/03630268709036587>
- Galanello, R., & Cao, A. (2011). Alpha-Talasemia. *Genetics in medicine*, 13(2), 83–88.
- Galanello, R., & Origa, R. (2010). Open access review biomed central beta-Talasemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5. <http://www.ojrd.com/content/5/1/11>
- Giardina, P., & Forget, B. (2008). *Talasemia syndromes (5th ed.)*. Churchill Livingstone.
- Hanprasertpong, T., Kor-Anantakul, O., Leetanaporn, R., Suntharasaj, T., Suwanrath, C., Pruksanusak, N., & Pranpanus, S. (2013). Pregnancy outcomes amongst Talasemia traits. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(5), 1051–1054. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2886-9>
- Harteveld, C. L., & Higgs, D. R. (2010). α -Talasemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 1–21.
- Hoffbrand, A. V., Pettit, J. E., & Moss, P. A. H. (2013). *Kelainan hemoglobin yang bersifat genetik kapita selekta hematologi (edisi 6)*. EGC. Jakarta, 38–41.
- Hoffman, R., Benz, E. J., Shattil, S. J., Furie, B., Cohen, H. J., Silberstein, L. E., & McGlave, P. editors. 3rd edition. (2000). *Hematology: Basic principles and practice. in transfusion (6th ed., Vol. 41(9))*. Mc-Graw Hill. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41091177.x>
- Jaing, T. H., Chang, T. Y., Chen, S. H., Lin, C. W., Wen, Y. C., & Chiu, C. C. (2021). Molecular genetics of β -thalassemia: A narrative review. *Medicine*, 100(45).

- Keikhaei, B., Slehi-Fard, P., Shariati, G., & Khosravi, A. (2018). Genetics of Iranian alpha-Talasemia patients: A comprehensive original study. *Biochemical Genetics*, 56, 506–521.
- Kemenkes RI. (2018). *Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana Talasemia*. Kemenkes RI, 9.
- Lanni, F., Gani, R. A., Widuri, R. W., & Verawaty, B. (2008). β -Talasemia and hemoglobin-E traits in Yogyakarta population. *11th International Conference on Talasemia and Haemoglobinopathies & 13rd International TIF Conference for Talasemia Patients and Parents*, 8–11.
- Leung, T. Y., & Lao, T. T. (2012). Talasemia in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 26(1), 37–51. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.009>
- Muncie, H., & Campbell, J. (2009). Alpha and beta Talasemia. *American Family Physician*, 80(4), 39–44.
- Rimoin, D. L., Pyeritz, R. E., & Korf, B. (2013). *Emery and Rimoin's essential medical genetics*. Elsevier.
- Riza, M., & Widiretnani, S. (2015). Hemoglobin profiles of siblings of Talasemia patients. *Paediatrica Indonesiana*, 55(2), 70. <https://doi.org/10.14238/pi55.2.2015.70-3>
- Rodiani, R., & Anggoro, A. (2017). Talasemia pada kehamilan. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 1(3), 580–585.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2014). *Management of beta Talasemia in pregnancy*. https://www.rcog.org.uk/media/vz1g54xu/gtg_66_thalassaemia.pdf
- Samavat, A., & Modell, B. (2004). Iranian national Talasemia screening programme. *BMJ*, 329(7475), 1134–1137. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7475.1134>
- Setiawan, D., Setiawan, H., & Nurmalasari, A. (2022). Edukasi penyakit Talasemia pada mahasiswa STIKes Muhammadiyah Ciamis. *Selaparang: Jurnal Pengabdian Masyarakat Berkemajuan*, 6(3), 1098–1102.
- Setiawan, H., Suhanda, S., Setiawan, D., Mustopa, A. H., & Ariyanto, H. (2021). *Pengetahuan dasar konseling genetik pada pasien Talasemia*. Eureka Media Aksara.
- Suryoadji, K. A., & Alfian, I. M. (2021). Patofisiologi gejala penyakit talasemia beta: A narrative review. *Jurnal Khazanah*, 13(2). <https://journal.uui.ac.id/khazanah>

- Traisrisilp, K., Luewan, S., & Tongsong, T. (2009). Pregnancy outcomes in women complicated by Talasemia syndrome at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 279(5), 685–689. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0804-3>
- Vichinsky, E., & Levine, L. (2012). *Standards of care guidelines for Talasemia*. Children's Hospital and Research Center.
- Vranken, M. (2010). Evaluation of microcytosis. *American Family Physician*, 82(9), 17–21.
- Weatherall, D.J. (2018). The evolving spectrum of the epidemiology of Talasemia. *Hematology/Oncology Clinics*, 32(2), 165–175.
- WHO. (2004). *Guidelines for the control of haemoglobin disorder*. Geneva.
- Wiradnyana, A. A. G. P. (2013). *Skrining dan diagnosis talasemia dalam kehamilan*. SMF. Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Sanglah.