



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN
MIKROALBUMINURIA PADA PASIEN TALASEMIA BETA
MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan studi pada Program Studi Pendidikan Fakultas Dokter (S-1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh
Faradilla Firdausa
NIM 152010101006

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Orang tua saya tercinta, Bapak Moch. Wachrul Yusuf dan Ibu Dyah Yuni Mulyani yang selalu memberikan bimbingan, kasih sayang, dan do'a tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
2. Kakak saya Risky Ramadhan yang selalu memberikan saya semangat yang memotivasi saya;
3. Para guru-guru sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan manusia yang berilmu dan bertakwa;
4. Keluarga besar angkatan 2015 Cocyx Fakultas Kedokteran Universitas jember;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Barangsiapa yang bersungguh-sungguh, sesungguhnya kesungguhan tersebut
untuk kebaikan dirinya sendiri”

(Q.S Al-Ankabut: 6)*)



*)Departemen Agama Republik Indonesia. 2001. *Al Qur'an dan Terjemahannya*.
Bandung: CV Diponegoro

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Faradilla Firdausa

NIM : 152010101006

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 31 Januari 2019

Yang menyatakan,

Faradilla Firdausa

NIM 152010101006

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN
MIKROALBUMINURIA PADA PASIEN TALASEMIA BETA
MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

Oleh

Faradilla Firdausa

NIM 152010101006

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Laksmi Indreswari, Sp. B.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember” karya Faradilla Firdausa telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 31 Januari 2019;

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Kristianningrum D. S., M. Biomed
NIP. 198609062012122001

dr. M. Ali Shodikin, M. Kes., Sp. A
NIP. 197706252005011002

Anggota II,

Anggota III,

dr. Rini Riyanti, Sp. PK
NIP. 197103281999032001

dr. Laksmi Indreswari, Sp. B
NIP. 198309012008012012

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA
NIP 19730424 199903 1002

RINGKASAN

Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember; Faradilla Firdausa, 152010101006; 2018; 79 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Riwayat transfusi darah berulang, eritropoiesis yang tidak efektif dan absorpsi besi secara intestinal pada pasien talasemia beta mayor dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar serum feritin. Ginjal merupakan organ yang memiliki reseptor feritin (rantai H) yang membuat feritin akan terdeposit di jaringan ginjal. Jika besi memasuki sel tubulus proksimal bersama dengan transferin, maka besi akan dilepaskan dari transferin di dalam lisosom untuk memasuki sitoplasma sebagai besi reaktif bebas (*free-reactive iron*), yang mana ia dapat menstimulasi produksi ROS dan kerusakan sel ginjal. Ginjal yang mengalami kerusakan pada sel tubulus akan memungkinkan albumin untuk keluar dan masuk ke dalam urin.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik deskriptif observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan di Poli Anak RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis talasemia beta mayor di Poli Anak usia 1-18 tahun RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember dan pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *total sampling*. Analisis data menggunakan program SPSS 16.0.

Penelitian ini melibatkan 15 sampel pasien talasemia beta mayor yang secara rutin menjalani transfusi di Poli Anak RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik. Data kadar serum feritin didapatkan dari data rekam medis pasien dan data mikroalbuminuria didapatkan dari hasil pemeriksaan yang dilakukan di Laboratorium RSD dr. Soebandi Jember.

Hasil penelitian dianalisis dengan uji korelasi *Spearman* dengan $p < 0,05$ menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar feritin dengan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor dengan nilai $p = 0,689$ dan kekuatan korelasi yang sangat lemah ($r = -0,113$).

SUMMARY

Correlation between Ferritin Level with Microalbuminuria in Beta Thalassemia Major Patients in Hospitals in Jember; Faradilla Firdausa, 152010101006; 2018; 79 pages; Faculty of Medicine, University of Jember.

A history of recurrent blood transfusions, ineffective erythropoiesis and intestinal iron absorption in major beta thalassemia patients can cause excess iron in the body which is characterized by an increase in serum ferritin levels. The kidneys are organs that have ferritin receptors (H chain) that make ferritin deposited in kidney tissue. If iron enters proximal tubule cells along with transferrin, iron will be released from transferrin in the lysosome to enter the cytoplasm as free-reactive iron, which can stimulate the production of ROS and kidney cell damage. Kidneys that are damaged in tubular cells will allow albumin to come out and enter the urine.

This research is an observational descriptive analytic study with cross sectional research design. The study was conducted at the pediatric resident in dr. Soebandi Hospital and Jember Clinic Hospital. The population of this study was all patients diagnosed with beta thalassemia major in pediatric resident aged 1-18 years dr. Soebandi Hospital and Jember Clinic Hospital in Jember Regency and sampling in this study using the total sampling method. This study involved 15 samples of beta thalassemia major patients who routinely underwent transfusions at pediatric resident aged 1-18 years dr. Soebandi Hospital and Jember Clinic Hospital. Data of ferritin levels were obtained from the patient's medical record data and microalbuminuria data were obtained from the results of examinations conducted at the Laboratory of RSD dr. Soebandi Jember. Analytic data using SPSS 16.0.

The results of the study were analyzed by Spearman correlation test with $p < 0.05$ showing no significant correlation between ferritin levels and microalbuminuria in major beta thalassemia patients with a value of $p = 0.545$ and a very weak correlation strength ($r = -0.170$).

PRAKATA

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria pada pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan starta satu (S1) pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusun skripsi tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak sebagai berikut:

1. dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
2. dr. Rini Riyanti, Sp.PK selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Laksmi Indreswari, Sp. B selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
3. dr. Kristianningrum Dian S., M. Biomed selaku Dosen Penguji I dan dr. M. Ali Shodikin, M. Kes, Sp. A selaku Dosen Penguji II atas segala saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Direktur dan jajaran staf RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik yang telah memberikan izin dan membantu dalam proses penelitian;
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama menjadi mahasiswa;
6. Orangtua tercinta, Bapak Moch. Wachrul Yusuf dan Ibu Dyah Yuni Mulyani yang tidak pernah lelah memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang, serta pengorbanan selama ini;
7. Saudara kandung tersayang, kakak saya Risky Ramadhan yang selalu memberikan semangat, motivasi, dan kasih sayang;

8. Sahabat seperjuangan Sabrina Nur Faizah dan Nimas Luthfiana Hapsari yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama mengerjakan skripsi ini;
9. Sahabat tercinta Elisa Fadia Laili, Ardhita Meily Pramesti Dewi, Nimas Luthfiana Hapsari, Sabrina Nur Faizah, Ananda Dwi Retno Utami Hardinniengrum, Laras Sri Salisna, Denaneer Rahmadatu, Willda Halizha Rhani, dan keluarga besar Coccyx 2015 yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama menempuh pendidikan;
10. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih atas segala bantua dan kerjasamanya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 31 Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Talasemia	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3 Patogenesis	6
2.1.4 Klasifikasi	7
2.1.5 Manifestasi Klinis	9
2.1.6 Diagnosis	10
2.1.7 Penatalaksanaan dan Medikamentosa	12
2.1.8 Pencegahan	14
2.1.9 Prognosis.....	14
2.1.10 Komplikasi	14
2.2 Feritin	15
2.3 Metabolisme Besi	17
2.4 Mikroalbuminuria	18
2.5 Hubungan Penimbunan Zat Besi dengan Mikroalbuminuria	19
2.6 Kerangka Konsep	21
2.7 Hipotesis Penelitian	22
BAB 3. METODE PENELITIAN	23

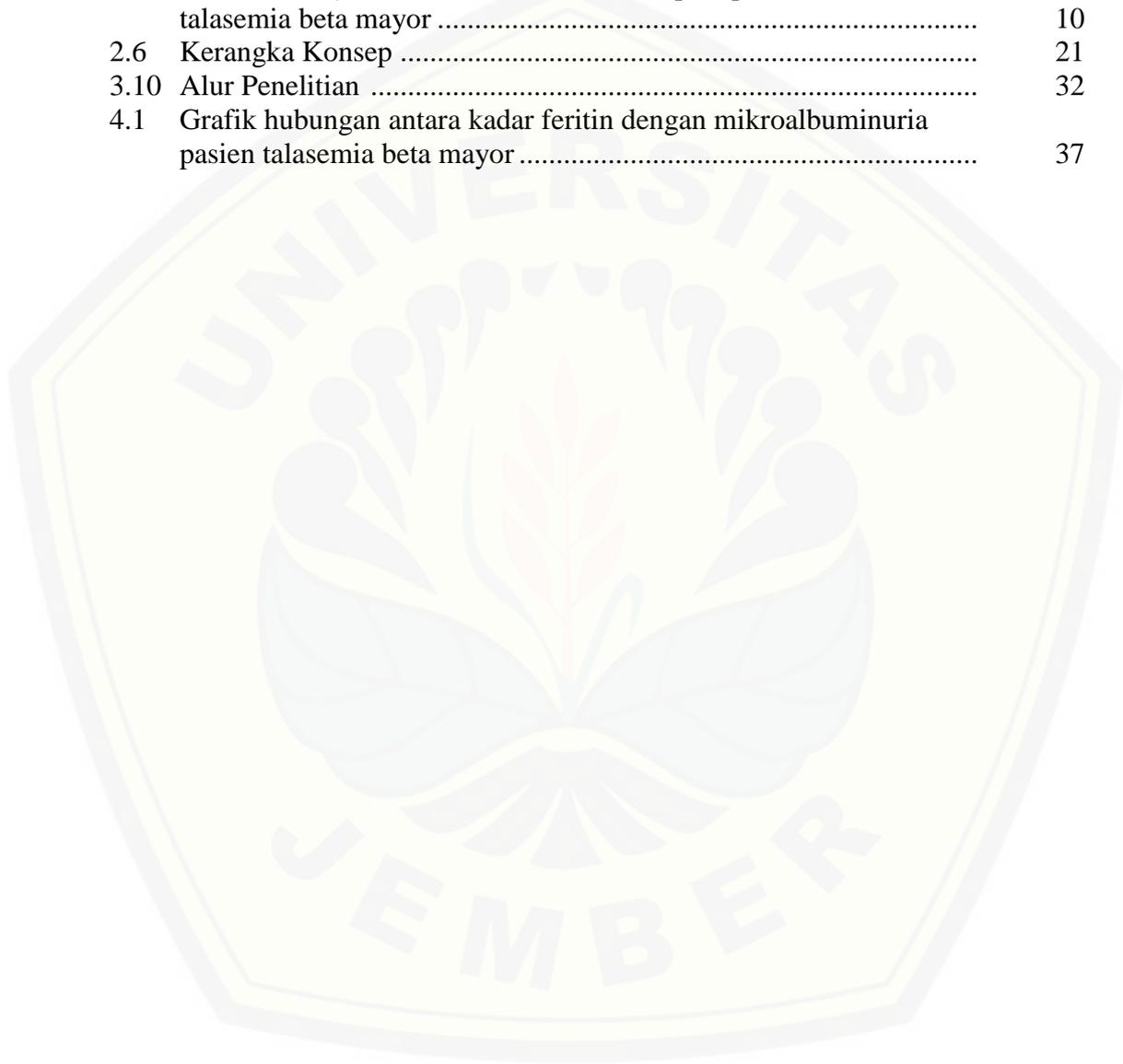
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	23
3.2 Tempat dan Waktu Pelaksanaan	23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.3.1 Populasi Penelitian.....	23
3.3.2 Sampel Penelitian	23
3.3.3 Kriteria Sampel	23
3.3.4 Besar Sampel	24
3.3.5 Teknik Pengambilan Sampel	24
3.4 Jenis dan Sumber Data	25
3.5 Variabel Penelitian	25
3.5.1 Variabel Terikat	25
3.5.2 Variabel Bebas	25
3.6 Definisi Operasional	25
3.6.1 Kadar Feritin	25
3.6.2 Mikroalbuminuria	25
3.7 Instrumen Penelitian	26
3.7.1 Rekam Medis	26
3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin.....	26
3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Mikroalbuminuria.....	27
3.7.4 Prosedur Pemeriksaan Feritin	27
3.7.5 Prosedur Pemeriksaan Mikroalbuminuria.....	28
3.8 Prosedur Pengambilan Data	30
3.8.1 Uji Kelayakan	30
3.8.2 Perizinan	30
3.8.3 <i>Informed Consent</i>	30
3.8.4 Pengambilan Data	30
3.9 Analisis Data	31
3.10 Alur Penelitian	32
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil Penelitian	33
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	33
4.1.2 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Feritin dan Mikroalbuminuria.....	34
4.2 Analisis Data	36
4.2.1 Uji Normalitas.....	36
4.2.2 Uji Korelasi.....	37
4.3 Pembahasan	38
4.3.1 Karakteristik Sampel.....	38
4.3.2 Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria.....	40
BAB 5. PENUTUP	43

5.1 Kesimpulan.....	43
5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	51



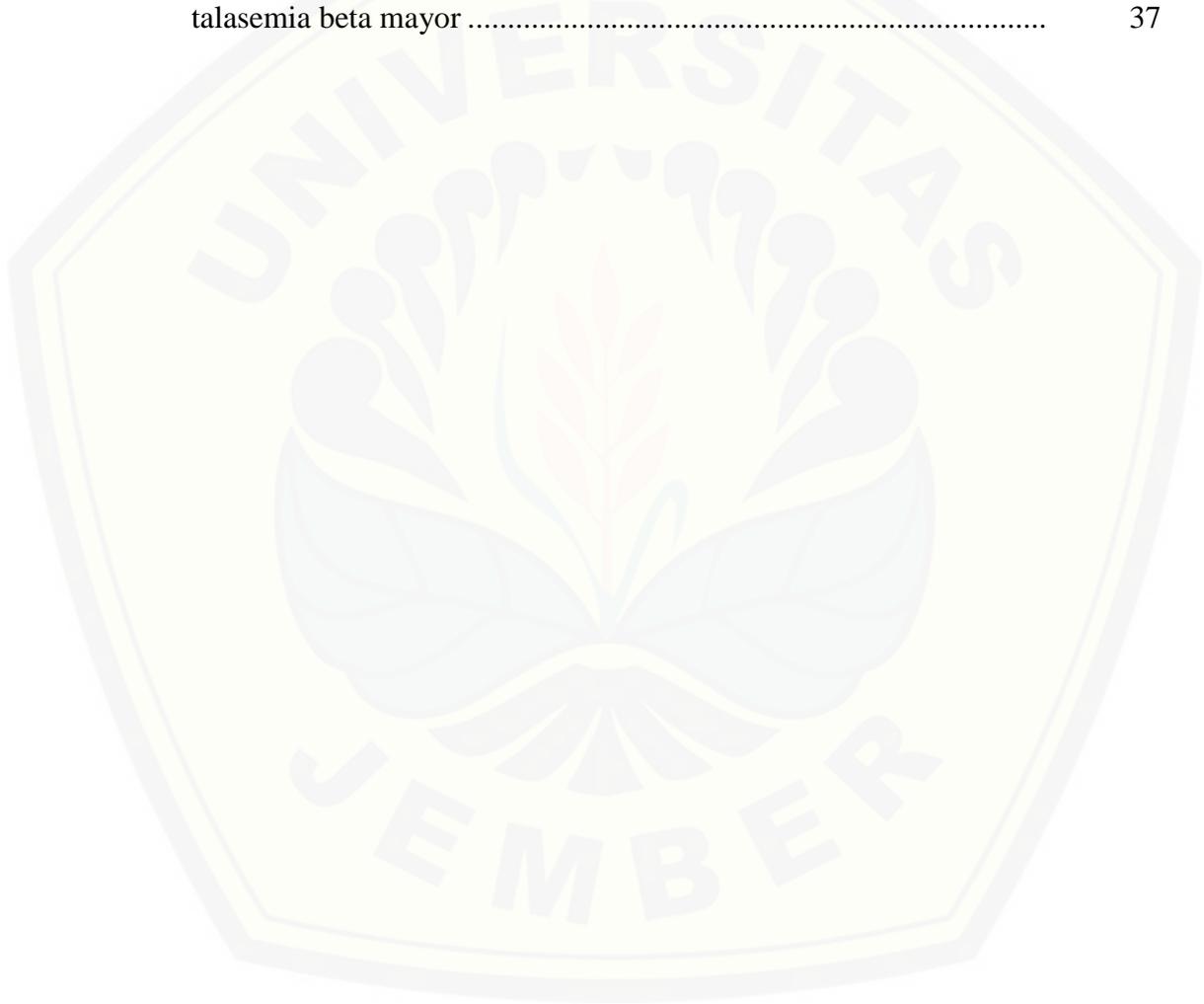
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Peta Frekuensi Gen Pembawa Sifat Thalassemia Beta dan HbE di Indonesia	4
2.1.5 <i>Facies Cooley</i> dan Foto sinar-X lateral kepala pasien talasemia beta mayor	10
2.6 Kerangka Konsep	21
3.10 Alur Penelitian	32
4.1 Grafik hubungan antara kadar feritin dengan mikroalbuminuria pasien talasemia beta mayor	37



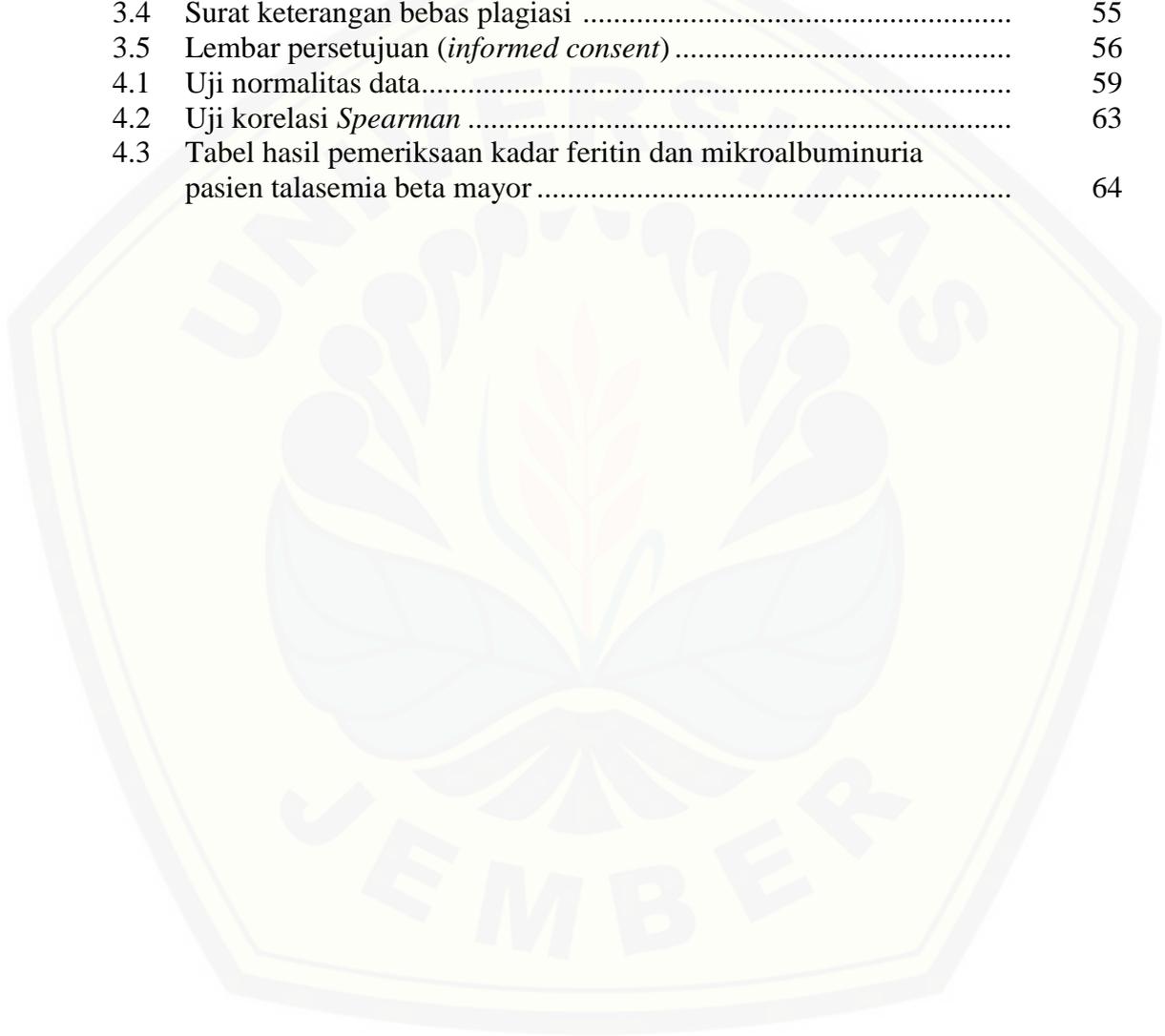
DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Tabel karakteristik umum pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik.....	34
4.2 Tabel hasil pemeriksaan kadar feritin dan mikroalbumin pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi	35
4.3 Tabel uji normalitas	36
4.4 Hubungan kadar feritin dengan mikroalbuminuria pasien talasemia beta mayor	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Surat keterangan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember.....	51
3.2 Surat ijin penelitian oleh RSD dr. Soebandi Jember	53
3.3 Surat ijin penelitian oleh Rumah Sakit Jember Klinik	54
3.4 Surat keterangan bebas plagiasi	55
3.5 Lembar persetujuan (<i>informed consent</i>)	56
4.1 Uji normalitas data.....	59
4.2 Uji korelasi <i>Spearman</i>	63
4.3 Tabel hasil pemeriksaan kadar feritin dan mikroalbuminuria pasien talasemia beta mayor	64



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Talasemia adalah sekelompok kelainan darah yang diturunkan secara autosomal resesif dan disebabkan oleh penurunan atau tidak adanya sintesis rantai alfa globin atau beta globin yang menyusun hemoglobin pada orang dewasa (HbA), tetramer $\alpha_2\beta_2$ yang bermanifestasi sebagai anemia hemolitik kronik, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan zat besi (Fibach dan Rachmilewitz, 2017; Sleiman dkk., 2018; Tari dkk., 2018).

Data perkiraan dari seluruh dunia menunjukkan bahwa setiap tahun lebih dari 50.000 bayi dilahirkan dengan talasemia (talasemia beta mayo dan talasemia beta Hb-E) dan hampir 80% kelahiran ini terjadi di negara berkembang (Kantharaj dan Chandrashekar, 2018). Indonesia memiliki frekuensi gen (angka pembawa sifat) talasemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan bahwa frekuensi gen talasemia beta berkisar 3-10%. Data Pusat Talasemia, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FKUI-RSCM, sampai dengan bulan Mei 2014 terdapat 1.723 pasien dengan rentang usia terbanyak antara 11-14 tahun. Jumlah pasien baru terus meningkat 75 hingga 100 orang per tahun, sedangkan usia tertua pasien hingga saat ini adalah 43 tahun (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia, 2018).

Gangguan hemoglobin secara umum dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu abnormalitas pada struktur salah satu rantai subunit globin yang disebut hemoglobinopati struktural dan abnormalitas pada produksi salah satu rantai subunit globin, baik berkurangnya sintesis atau ketiadaan total, yang disebut talasemia. Talasemia dapat dibedakan berdasarkan subunit rantai yang terganggu yaitu talasemia alfa dan beta. Mutasi talasemia beta dibagi menjadi dua kategori yaitu talasemia- β^0 (beta *zero*), ketiadaan total dari sintesis atau akumulasi dari rantai β -globin dan talasemia- β^+ (beta *plus*), yang secara normal rantai β -globin disintesis namun dalam jumlah yang sedikit. Sedangkan secara klinis talasemia beta dibagi menjadi talasemia beta minor (*trait*), talasemia beta *intermedia*, dan talasemia beta mayor (Forget dan Bunn, 2013). Pasien dengan beta talasemia mayor memerlukan

transfusi darah periodik dan seumur hidup untuk mempertahankan tingkat hemoglobin lebih tinggi dari 9,5 g/L dan mempertahankan pertumbuhan normal. Riwayat transfusi darah berulang dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar serum feritin (Muncie dan Campbell, 2009).

Feritin adalah protein pengikat besi dan sangat penting untuk homeostasis besi dan dapat ditemukan di berbagai organ terutama jantung, ginjal, hati, dan limpa. Serum feritin menjadi marker penting dalam penentuan jumlah besi total dalam tubuh dan memiliki peranan penting dalam berbagai kondisi seperti inflamasi, neurodegenerasi, dan penyakit malignansi (Knovich dkk., 2009).

Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai peningkatan abnormal pada tingkat ekskresi albumin dalam kisaran spesifik 30-299 mg albumin per g kreatinin (Kulasooriya dkk., 2018). Mikroalbuminuria disebabkan oleh cedera kapiler glomerulus dan dapat menjadi penanda untuk disfungsi endotel difus (Goud dkk., 2012).

Transfusi darah terus menerus akan meningkatkan kadar serum feritin. Ginjal merupakan organ yang memiliki reseptor feritin yang membuat feritin akan terdeposit di jaringan ginjal. Dalam cairan tubulus proksimal yang bersifat asam, besi berdisosiasi dari transferin, menghasilkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menimbulkan kerusakan pada *brush border* pada membran tubulus ginjal. Jika besi memasuki sel tubulus proksimal bersama dengan transferin, maka besi akan dilepaskan dari transferin di dalam lisosom untuk memasuki sitoplasma sebagai besi reaktif bebas (*free-reactive iron*), yang mana ia dapat menstimulasi produksi ROS dan kerusakan sel ginjal (Musallam dan Taher, 2012). Ginjal yang rusak akan memungkinkan albumin untuk keluar dan masuk ke dalam urin. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada pasien talasemia beta mayor akan mengalami mikroalbuminuria (Quinn dkk., 2011). Identifikasi dini mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor sangat penting karena dapat menjadi tindakan khusus untuk menunda perkembangan kerusakan ginjal (Doddamani dkk., 2012).

Bertolak dari latar belakang di atas, maka peneliti mengambil judul penelitian “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar feritin dengan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit di jember?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Penelitian Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar feritin dengan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit di jember.

1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui kadar feritin pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit di jember
- b. Mengetahui kadar mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit di jember

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut.

- a. Bagi institusi pendidikan, menambah bahan kepustakaan dan sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya
- b. Bagi pelayanan kesehatan, sebagai bahan acuan untuk pencegahan kerusakan organ ginjal pada pasien talasemia beta mayor
- c. Bagi pasien, sebagai langkah pengawasan dan penanganan terhadap komplikasi talasemia beta mayor pada organ ginjal

BAB. 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Talasemia

2.1.1 Definisi

Talasemia berasal dari bahasa Yunani yaitu “*thalassa*” yang berarti laut Mediterania dan “*haima*” yang berarti darah karena pertama kali digunakan untuk menyebut anemia pada orang-orang yang berada disekitar laut Mediterania, khususnya di pantai Yunani, Italia, dan kepulauan sekitar (Leecharoenkiat dkk., 2016).

Talasemia adalah sekelompok kelainan darah yang diturunkan secara autosomal resesif dan disebabkan oleh penurunan atau tidak adanya sintesis rantai α -globin atau β -globin yang menyusun hemoglobin pada orang dewasa (HbA), tetramer $\alpha_2\beta_2$ yang bermanifestasi sebagai anemia hemolitik kronik, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan zat besi (Fibach dan Rachmilewitz, 2017; Tari dkk., 2018; Sleiman dkk., 2018).

Talasemia beta mayor adalah gangguan hematologi herediter umum yang ditandai dengan gangguan pada sintesis rantai beta globulin (Doddamani dkk., 2012). Manifestasi talasemia beta mayor muncul dalam usia 6 bulan sampai 2 tahun pertama kehidupan dengan anemia berat, pertumbuhan yang buruk, kelainan skeletal dan membutuhkan transfusi darah secara teratur dan seumur hidup (Fibach dan Rachmilewitz, 2017; Tari dkk., 2018). Pasien talasemia beta major yang mengalami anemia pada tahun pertama kehidupan akan membutuhkan transfusi darah reguler untuk bertahan hidup, serta terapi kelasi besi untuk menangani kelebihan besi akibat transfusi dan mencegah kerusakan *end-organ* (Musallam dan Taher, 2012).

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi talasemia beta ditemukan di negara-negara sekitar Mediterania, Timur Tengah, bagian dari Asia Tengah, India, Cina selatan dan negara-negara bagian utara Afrika dan Amerika Selatan. Prevalensi pembawa gen talasemia beta yang paling banyak di Siprus (14%), Saardinia (10%) dan wilayah Tenggara Dinia

(10%) dan Asia Tenggara (Tari dkk., 2018). Data perkiraan dari seluruh dunia menunjukkan bahwa setiap tahun lebih dari 50.000 bayi dilahirkan dengan talasemia (talasemia beta mayo dan talasemia beta Hb-E) dan hampir 80% kelahiran ini terjadi di negara berkembang (Kantharaj dan Chandrashekar, 2018).

Indonesia merupakan negara dengan frekuensi gen (angka pembawa sifat) talasemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan bahwa frekuensi gen talasemia beta berkisar 3-10%. Data yang didapat dari seluruh rumah sakit pendidikan ternyata hanya terdaftar sekitar 7,670 pasien talasemia beta mayor di seluruh Indonesia. Angka ini masih jauh lebih rendah dari perkiraan jumlah yang sebenarnya. Hal ini dapat disebabkan karena jenis mutasi gen yang ada di Indonesia sangat bervariasi mulai dari sangat berat sampai ringan, sehingga tidak membutuhkan transfusi (asimtomatis) atau kurangnya pengetahuan tenaga kesehatan maupun fasilitas laboratorium diagnostik, sehingga tidak terdeteksi (*under-diagnosed*) (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia, 2018).

Data Pusat Talasemia, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FKUI-RSCM, sampai dengan bulan Mei 2014 terdapat 1,723 pasien dengan rentang usia terbanyak antara 11-14 tahun. Jumlah pasien baru terus meningkat hingga 75-100 orang/tahun, sedangkan usia tertua pasien hingga saat ini adalah 43 tahun (Pedoman Nasional Pelayanan Tata Laksana Talasemia, 2018).



Gambar 2.1 Peta frekuensi gen pembawa sifat talasemia beta dan HbE di Indonesia (Sumber: Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia, 2018)

2.1.3 Patogenesis

Hemoglobin terdiri dari cincin heme yang mengandung besi dan empat rantai globin: dua alfa dan dua non alfa. Komposisi dari empat rantai globin menentukan tipe hemoglobin. Hemoglobin janin (HbF) memiliki dua rantai alfa dan gamma ($\alpha_2 \gamma_2$). Hemoglobin dewasa/A (HbA) memiliki dua rantai alfa dan beta ($\alpha_2 \beta_2$), sedangkan hemoglobin A2 (HbA2) memiliki dua rantai alfa dan delta ($\alpha_2 \delta_2$). Ketika lahir, HbF menyumbang sekitar 80% dari hemoglobin dan HbA terhitung hanya 20%. Transisi dari sintesis gamma globin (HbF) ke sintesis beta globin (HbA) dimulai sebelum kelahiran. Saat bayi berusia 6 bulan, sebagian besar rantai globin akan dialihkan ke rantai beta globin (HbA) dan sejumlah kecil HbA2 dan HbF (Muncie dan Campbell, 2009).

Beta globin adalah komponen (subunit) dari protein yang lebih besar yang disebut hemoglobin, yang terletak di dalam sel darah merah. Gen HBB memberikan instruksi untuk membuat protein yang disebut beta globin. Sintesis beta globin terjadi pada masing-masing 1 gen HBB di kromosom 11. Talasemia beta terjadi akibat lebih dari 200 mutasi atau delesi pada kedua gen HBB. Defek pada salah satu gen, talasemia beta minor, bersifat asimtomatik dan menyebabkan anemia mikrositik sedang. Jika sintesis dari dua gen HBB berkurang atau tidak terjadi maka orang tersebut akan menderita talasemia beta mayor, yang juga disebut sebagai anemia *Cooley* (Muncie dan Campbell, 2009).

Pada talasemia beta, terjadi deplesi atau gangguan sintesis pada rantai beta globin yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan produksi rantai beta globin terhadap tingginya produksi rantai alfa globin (Bazvand dkk., 2011). Tidak ada atau berkurangnya sintesis rantai beta globin menyebabkan peningkatan relatif rantai alfa globin yang disimpan dalam prekursor eritroid dalam sumsum tulang yang dapat menyebabkan apoptosis dini pada sel darah merah dan eritropoiesis yang tidak efektif. Rantai alfa globin memiliki kelarutan yang rendah sehingga akan membentuk agregat tidak larut atau badan inklusi di dalam prekursor eritroid di sumsum tulang. Ketika eritrosit memasuki pembuluh darah perifer akan terjadi pengendapan akibat akumulasi tetramers alfa dan akumulasi protein band 3 pada permukaannya. Hal tersebut menginduksi opsonisasi oleh IgG dan komplemen

sehingga eritrosit yang mengendap akan dihilangkan oleh makrofag dan dihancurkan di limpa. Akibatnya, talasemia beta mayor ditandai oleh destruksi eritroid intramedular dan pemendekan masa hidup eritrosit yang keluar dari sumsum tulang (hemolisis perifer) (Tari dkk., 2018).

Selain hemolisis perifer, pasien talasemia beta mayor juga memperlihatkan parameter lain yaitu eritropoiesis yang tidak efektif. Eritropoiesis yang tidak efektif didefinisikan sebagai produksi eritrosit matang yang tidak optimal dari sel-sel yang belum matang pada pulau eritroblas. Eritropoiesis yang tidak efektif dan hemolisis perifer merupakan penyebab anemia hemolitik kronis pada talasemia beta mayor. Anemia hemolitik kronis akan menyebabkan stimulus eritropoiesis kompensatorik yang berlebihan dan mengakibatkan ekspansi sumsum tulang dan hematopoiesis ekstrasmedularis di hati dan limpa (Tari dkk., 2018).

2.1.4 Klasifikasi

Mutasi talasemia beta dibagi menjadi dua kategori yaitu talasemia- β^0 (beta *zero*), ketiadaan total dari sintesis atau akumulasi dari rantai β -globin dan talasemia- β^+ (beta *plus*), yang secara normal rantai β -globin disintesis namun dalam jumlah sangat yang menurun (Forget dan Bunn, 2013). Berikut adalah klasifikasi klinis dari talasemia beta:

a. Talasemia Beta Minor (*Trait*)

Talasemia beta minor (*trait*) adalah keadaan heterozigot yang mana hanya satu alel dari gen beta mengalami defek pada kromosom 11 dan alel lainnya normal. Penyakit ini dapat diwariskan oleh gen β^0 (non-sintetis) dan gen β^+ (sintesis berkurang) (Tari dkk., 2018).

Dalam membuat diagnosis talasemia beta minor (*trait*), seseorang harus mengesampingkan adanya defisiensi zat besi, yang dapat mengubah tingkat HbA2 yang biasanya meningkat. Komposisi hemoglobin pada sifat talasemia ini adalah 92% -95% HbA, 3,8% HbA2, dan HbF sebesar 0,5% - 4% (Nienhius dan Nathan, 2012).

Pada pemeriksaan hapusan darah tepi, eritrosit yang terlihat bersifat mikrositik (MCV <79 fL) dan hipokromik (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

Manifestasi klinis talasemia beta minor biasanya ringan dan pasien umumnya memiliki kualitas hidup yang baik. Pada sebagian besar karier, anemia tidak bermakna secara klinis dan tidak memerlukan pengobatan khusus, meskipun karier kadang-kadang dilaporkan dengan splenomegali, deformitas skeletal yang ringan, ulkus tungkai, atau cholelithiasis. Pada wanita hamil dengan talasemia beta minor dapat mengalami anemia yang signifikan ($Hb < 7 \text{ g/dL}$) dan umumnya terjadi pada trimester ketiga. Pasien dengan kondisi seperti ini membutuhkan 1-5 mg/hari asam folat dan terapi transfusi suportif (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

b. Talasemia Beta Intermedia

Mereka cenderung mengalami anemia hemolitik sedang dan dapat mempertahankan kadar $Hb > 7 \text{ g/dL}$ tanpa dukungan transfusi. Manifestasi klinis talasemia beta intermedia umumnya terjadi pada usia 2 hingga 4 tahun, lebih lambat dari pasien talasemia beta mayor dan gejala-gejala yang muncul meliputi anemia, hiperbilirubinemia, dan hepatosplenomegali (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

Pasien seperti ini memiliki gejala yang lebih ringan karena ketidakseimbangan subunit α dan non- α -globin yang lebih ringan dibandingkan pada pasien talasemia beta mayor, yang mana berkurangnya akumulasi subunit- α bebas yang menyebabkan eritropoiesis yang tidak efektif. (Forget dan Bunn, 2013).

Pasien-pasien ini umumnya memiliki pertumbuhan, perkembangan, dan pematangan seksual yang lebih baik daripada pasien talasemia beta mayor dan mereka biasanya hidup lebih lama sebelum meninggal karena komplikasi anemia kronis dengan hipertensi pulmonal, penyakit jantung yang disebabkan oleh zat besi, atau gagal hepar. Sebagian besar pasien akan memerlukan transfusi pada suatu titik dalam hidup mereka atau ketika krisis hemolitik atau aplastik yang terkait dengan infeksi akut, defisiensi folat, hipersplenisme, atau kehamilan. Pada beberapa pasien anak talasemia beta intermedia, meski mereka memiliki tingkat $Hb > 7 \text{ g/dL}$, kegagalan pertumbuhan atau kelainan tulang wajah (*Facies Cooley*) dapat terjadi yang mungkin irreversibel kecuali transfusi reguler dimulai sebelum usia 6 atau 7 tahun. Pada pasien yang lebih tua, splenomegali sering dikaitkan dengan hipersplenisme yang timbul akibat kompensasi terhadap anemia neutropenia kronik

dan trombositopenia. Pasien talasemia beta intermedia yang mengalami anemia kronik, kelelahan, dan komplikasi kardiopulmonari akan membutuhkan transfusi teratur untuk mempertahankan kadar Hb >9-10 g/dL (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

c. Talasemia Beta Mayor (*Cooley*)

Talasemia beta mayor (juga disebut *Cooley* anemia, anemia Mediterania, dan von Jaksch anemia) adalah keadaan talasemia dengan bentuk heterozigot ($\beta^0\beta^+$) atau homozigot ($\beta^0\beta^0$) yang ditandai dengan anemia berat (Hb 1-7 g/dL), hemolisis, dan masif (Rachmilewitz dan Giardina, 2011). Tiga faktor yang berperan pada patofisiologi talasemia beta mayor termasuk: eritropoiesis yang tidak efektif, anemia kronik dan hemolisis, dan kelebihan besi (Shoeib dkk., 2017).

2.1.5 Manifestasi klinis

Gejala klinis utama talasemia beta mayor muncul antara usia 6 dan 24 bulan setelah lahir. Bayi dengan talasemia mayor akan menderita masalah nutrisi, diare, sering demam, distensi abdomen dan peningkatan progresif pada ukuran limpa dan hati. Deformitas skeletal termasuk perubahan tulang panjang dan perubahan kraniofasial terlihat pada pasien. Pasien ini membutuhkan transfusi darah reguler untuk mempertahankan kadar hemoglobin pada kisaran 5,9 hingga 5,10 g/dL dan pertumbuhan normal sampai sekitar 10 hingga 12 tahun (Tari dkk., 2018).



(a)

(b)

Gambar 2.1.5 (a) Tampakkan depan wajah anak pasien talasemia β -mayor dengan tulang frontal dan parietal yang menonjol dan tulang maksila yang membesar yang disebut dengan facies cooley (b) pada foto sinar-X lateral kepala terdapat sebuah gambaran “rambut berdiri atau *hair-to-end*” sebagai akibat dari perluasan sumsum tulang.

(Sumber: *Thalassemia Minor and Mayor: Current Management*, 2017)

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis talasemia ditegakkan berdasarkan:

a. Anamnesis

Dalam mendiagnosis talasemia pada pasien sangat penting untuk mengetahui ras, riwayat keluarga, usia awal terkena talasemia dan pertumbuhan (Wiradnyana, 2015).

b. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik akan dijumpai gejala klinis seperti pucat karena anemia, ikterus karena adanya pembesaran organ seperti hepatomegali dan splenomegali, dan deformitas skeletal (Wiradnyana, 2015).

c. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang umumnya dilakukan yaitu pemeriksaan darah lengkap (*Complete Blood Count/ CBC*) khususnya memeriksa nilai rerata eritrosit seperti *Mean Corpuscular Volume (MCV)*, *Mean Corpuscular Hemoglobin*

(MHC), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), dan *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) (Nuryanti, 2013). Talasemia beta mayor ditandai dengan penurunan kadar Hb (<7 g / dl), MCV antara 50 dan 70 fl dan MCH antara 12 dan 20 pg. Talasemia beta intermedia ditandai dengan kadar Hb antara 7 dan 10 g/dl, MCV antara 50 dan 80 fl dan MCH antara 16 dan 24 pg. Talasemia beta minor ditandai dengan penurunan MCV dan MCH, dengan peningkatan kadar Hb A₂ (Ganalleno dan Origa, 2010).

Pemeriksaan hapusan darah tepi pada talasemia beta mayor akan tampak eritrosit yang bersifat mikrositik, hipokromik, anisositosis, poikilositosis (eritrosit berbentuk *tear-drop*) dan tampak adanya eritroblas yang berhubungan dengan tingkat anemia (Galanello dan Origa, 2010).

Pemeriksaan laboratorium khusus yaitu elektroforesis hemoglobin. Elektroforesis hemoglobin adalah kunci diagnosis gangguan hemoglobin. Metode elektroforesis yang paling umum digunakan saat ini adalah pemfokusan isoelektrik, yang sebagian besar telah diganti (selain dari survei pengujian keahlian dan pemeriksaan papan) elektroforesis alkali selulosa asetat. Metode ini akan memisahkan hemoglobin normal yang paling umum, termasuk hemoglobin A, hemoglobin F, dan hemoglobin A₂, serta varian umum hemoglobin S dan C (Sabath, 2017). Pola Hb yang ditemukan pada talasemia beta bervariasi menurut jenis mutasi genetiknya. Pada talasemia $\beta^0\beta^0$ (homozigot), tidak ditemukan HbA dan kadar HbF sekitar 92-95% dari total Hb sedangkan pada talasemia $\beta^+\beta^+$ (homozigot) dan $\beta^+\beta^0$ (heterozigot), kadar HbA antara 10-30% dan HbF antara 70-90%. Hb elektroforesis dan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) juga mendeteksi jenis hemoglobinopati lainnya (S, C, E, O Arab, Lepore) yang dapat berinteraksi dengan talasemia beta (Galanello dan Origa, 2010)

2.1.7 Penatalaksanaan dan medikamentosa

Penatalaksanaan medik pada anak dengan talasemia diberikan dalam bentuk terapi suportif, kuratif, eksperimental dan terapi jangka panjang. Terapi suportif berupa pemberian transfusi darah dan kelasi besi seperti deferoksamin, deferiprone atau deferasirox. Terapi kuratif berupa *hematopoietic stem-cell transplantation*

(*bone marrow*) dan terapi *experimental* berupa pemberian antioksidan dan eritropoitin. Sedangkan terapi jangka panjang diberikan dalam bentuk terapi gen (Rund dan Rachmilewits, 2005).

a. Transfusi darah

Pasien dengan beta talasemia mayor memerlukan transfusi darah periodik dan seumur hidup untuk mempertahankan tingkat hemoglobin lebih tinggi dari 9,5 g/dL dan mempertahankan pertumbuhan normal. Kebutuhan transfusi darah dapat dimulai pada usia enam bulan pertama. Untuk pasien dengan talasemia beta intermedia, pemberian transfusi membutuhkan penilaian klinis yang lebih subyektif. Kebutuhan transfusi bersifat episodik dan menjadi penting ketika hemoglobin seseorang tidak mencukupi untuk kehidupan normal atau ketika anemia mengganggu pertumbuhan dan perkembangan (Muncie dan Campbell, 2009).

b. Medikamentosa

Medikamentosa yang diberikan pada pasien talasemia yaitu terapi kelasi besi. Terapi kelas besi bertujuan untuk mencegah atau mengurangi kelebihan besi karena tidak ada mekanisme fisiologi tubuh untuk mengekskresikan besi (Quinn dkk., 2011). Obat kelasi besi sebagai berikut:

1) Deferoksamin

Deferoksamin adalah pengkelasi besi yang sangat efektif diberikan secara subkutan atau intravena. Penggunaan yang disarankan setidaknya lima malam per minggu secara subkutan dan diberikan melalui pompa selama 8-12 jam. Neurotoksisitas, toksisitas okular, ototoksisitas, dan keterlambatan pertumbuhan telah dilaporkan dengan penggunaan deferoksamin yang berlebihan (Muncie dan Campbell, 2009).

2) Deferasirox

Deferasirox telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* Amerika Serikat pada tahun 2005 dan merupakan kemajuan yang signifikan dalam pengobatan kelebihan zat besi. Deferasirox merupakan obat pengkelasi besi oral yang larut dalam lemak namun memiliki kemampuan mengikat protein yang sangat tinggi. Obat ini memiliki paruh waktu plasma sekitar 12 jam dan sangat ideal untuk

penggunaan dosis sekali sehari. Deferasirox mengikat besi dalam rasio 2:1. Obat ini diekskresikan melalui sistem hepatobilier dan besi yang dikelasi akan diekskresikan melalui feses. Dosis efektifnya antara 20-40 mg/kgBB. Umumnya deferasirox ditolerir dengan baik oleh pasien, meskipun beberapa modifikasi dosis mungkin diperlukan untuk diare. Pemberan deferasirox pada dosis 20-30 mg/kgBB per hari menyebabkan pengurangan beban besi yang diukur dengan kadar zat besi pada pasien yang ditransfusi secara rutin, termasuk pasien dengan talasemia dan sindrom sel sabit (*sickle cell syndrome*) serta anemia dan mielodisplastik sindrom. Penurunan kadar zat besi hepar dan serum feritin serupa dengan yang ditemukan di penggunaan deferoksamin secara subkutan (Knovich dkk., 2009).

3) Deferiprone

Deferiprone adalah pengkelasi besi yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1980 dan kemudian disetujui untuk penggunaan klinis di Kanada dan Eropa pada pasien yang mengalami kontraindikasi deferoksamin (Knovich dkk., 2009). Obat ini memiliki waktu paruh yang lebih pendek yaitu 1,5 jam sehingga membutuhkan administrasi tiga kali sehari dalam dosis 75-100 mg/kg/hari. Deferiprone membutuhkan pengawasan yang ketat karena memiliki efek toksisitas seperti neutropenia, agranulosistosis dan atropati. Toksisitas gastrointestinal dan hepar tidak banyak dilaporkan dalam berbagai studi. Keuntungan utama dari deferiprone adalah kemampuannya untuk memasuki miosit jantung dan mengeluarkan zat besi dari sel-sel ini, yang menghasilkan peningkatan fungsi jantung T2, fungsi miokard dan penurunan morbiditas dan mortalitas (Sheth, 2014).

2.1.8 Pencegahan

Tindakan pencegahan pada talasemia yang penting adalah dengan skrining dan konseling keluarga. Skrining yang dapat dilakukan yaitu pra-nikah, pre-kehamilan, pre-konsepsi, antenatal atau neonatal skrining. Skrining dan konseling ini ditujukan untuk orang-orang yang memiliki riwayat keluarga atau kerabat dengan talasemia atau terutama orang-orang yang berisiko untuk memeriksakan diri apakah mereka talasemia karier atau tidak dan mendeteksi adanya penyakit di usia dini (Wan Ip dan Chiu So, 2013).

2.1.9 Prognosis

Prognosis talasemia beta minor sangat baik. Pasien dengan talasemia beta intermedia yang biasanya tidak memiliki hemosiderosis berat kurang rentan terhadap masalah jantung. Namun, hipertensi pulmonal, komplikasi tromboembolik, sepsis pascasplenektomi dan perkembangan hepatokarsinoma dapat mengurangi kelangsungan hidup pada kelompok pasien ini (Galanello dan Origa, 2010).

Prognosis talasemia beta mayor sangat buruk sebelum ada perawatan yang tersedia. Tanpa pengobatan yang sekarang, umumnya pasien akan meninggal pada usia lima tahun akibat infeksi dan *cachexia*. Kemajuan pertama dalam pengobatan adalah inisiasi transfusi darah episodik ketika pasien mengalami kondisi yang sangat buruk. Dengan munculnya terapi jenis ini, kelangsungan hidup memanjang ke dekade kedua dan prognosis untuk individu dengan talasemia beta mayor menjadi meningkat (Galanello dan Origa, 2010).

2.1.10 Komplikasi

Komplikasi yang terjadi pada pasien talasemia beta mayor atau intermedia berkaitan dengan stimulasi berlebih dari sumsum tulang, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan besi akibat transfusi darah rutin. Pasien terutama bayi dan anak-anak yang tidak diobati dengan adekuat akan mengalami keterlambatan pertumbuhan, abnormalitas skeletal, keterlambatan perkembangan seksual dan jaundis. Dengan riwayat transfusi darah berulang dan penyerapan besi melalui intestinal dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh. Besi akan disimpan di organ viseral (khususnya di jantung, hepar, ginjal, dan kelenjar endokrin) dan sebagian besar penyebab kematian pasien karena komplikasi jantung. Komplikasi berikutnya dari kelebihan zat besi termasuk kerusakan jantung berupa miokardiopati dan aritmia, hati (fibrosis dan sirosis), kelenjar endokrin (diabetes), hipogonadisme, paratiroid dan insufisiensi tiroid. Komplikasi akibat kontaminasi transfusi darah menyebabkan menularkan virus hepatitis B itu dan C, *human immunodeficiency virus* (Muncie dan Campbell, 2009; Tari dkk., 2018).

Splenomegali menjadi tanda yang selalu muncul pada talasemia. Splenomegali bisa memperburuk anemia dan menyebabkan neutropenia dan trombositopenia. Tromboemboli vena dan arteri tidak selalu muncul pada talasemia. Pasien dengan talasemia beta mayor atau intermedia dapat mengalami status hiperkoagulasi kronis setelah splenektomi (Muncie dan Campbell, 2009).

Osteopenia dan osteoporosis sering ditemukan pada pasien talasemia beta mayor yang berumur panjang. Salah satu studi menemukan bahwa sebanyak 51% pasien talasemia beta mayor mengalami osteoporosis selama lebih dari 12 tahun menderita talasemia (Muncie dan Campbell, 2009).

2.2 Feritin

Feritin adalah protein pengikat besi dan sangat penting untuk homeostasis besi. Ferritin membuat zat besi tersedia untuk proses seluler seperti melindungi lipid, DNA, dan protein dari efek beracun besi. Feritin juga memiliki peranan penting dalam berbagai kondisi seperti inflamasi, neurodegenerasi, dan penyakit malignansi (Knovich dkk., 2009). Feritin adalah protein terlarut tetapi bisa terdegradasi menjadi hemosiderin tak larut yang terakumulasi dalam lisosom. Baik feritin dan hemosiderin menyediakan simpanan zat besi untuk sintesis protein dan heme. Biasanya banyak zat besi yang disimpan dalam tubuh (sekitar 1 g pada pria dan kurang pada wanita dan anak-anak pra-menstruasi) muncul sebagai feritin, tetapi selama kelebihan zat besi maka haemosiderin akan meningkat (*World Health Organization dan Centers for Disease Control and Prevention, 2007*).

Feritin pada dasarnya berbentuk globular dengan massa molekul 500kDa yang kulit pembungkusnya yang dapat mengikat hingga 4.500 atom besi, dapat ditemukan di semua sel baik prokariotik maupun eukariotik. Kompleks feritin terdiri dari 24 subunit rantai berat (*Heavy/H*) dan ringan (*Light/L*), komposisi yang tepat yang dapat bervariasi antar jaringan. Rantai H memiliki aktivitas ferroxidase yang mengubah Fe^{2+} ke Fe^{3+} untuk penyimpanan di dalam sel, sedangkan rantai L untuk menstabilkan struktur dan memfasilitasi pengangkutan ion besi ke bagian dalam struktur sel (Leecharoenkiat dkk., 2016). Lokasi reseptor setiap rantai pun

berada di organ yang berbeda, rantai H berada di organ jantung dan ginjal dan rantai L berada di organ hati dan limpa (Knovich dkk., 2009).

Feritin dapat ditemukan di intraseluler maupun ekstraseluler. Di ekstraseluler, feritin hadir dalam bentuk serum, yang menjadi marker penting dalam penentuan jumlah besi total dalam tubuh (Knovich dkk., 2009). Nilai normal serum feritin biasanya dalam kisaran 15–300 $\mu\text{g/L}$ dan lebih rendah pada anak-anak dibandingkan orang dewasa. Nilai normal akan lebih rendah pada wanita sebelum menopause dibandingkan pada pria, mencerminkan simpanan zat besi yang lebih rendah pada wanita yang disebabkan oleh kehilangan selama menstruasi dan persalinan. Perubahan konsentrasi serum feritin selama perkembangan dari lahir hingga dewasa mencerminkan perubahan dalam jumlah besi yang tersimpan dalam jaringan (*World Health Organization dan Centers for Disease Control and Prevention, 2007*).

Serum feritin sangat berguna dalam mendiagnosis defisiensi besi. Meski biopsi sumsum tulang dengan pengecatan besi menjadi *gold standar* pemeriksaan, nilai serum feritin yang rendah ($<12 \mu\text{g/L}$) menunjukkan adanya deplesi besi yang spesifik. Secara klinis, serum feritin juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan menangani kelebihan zat besi. Karena besi diatur terutama di tempat penyerapan dan tidak ada proses fisiologis untuk mengeluarkan kelebihan zat besi, kebanyakan kasus kelebihan zat besi terjadi sebagai akibat dari penyerapan besi yang abnormal atau pemberian zat besi berlebihan (biasanya hasil dari transfusi sel darah yang berulang) (Knovich dkk., 2009).

2.3 Metabolisme Besi

Di dalam tubuh manusia, zat besi terintegrasi dalam protein globin yang memfasilitasi pengangkutan oksigen ke seluruh tubuh. Zat besi memiliki peranan penting dalam mengubah oksigen menjadi energi seluler yang dapat digunakan sebagai komponen kunci dalam rantai transfer elektron. Salah satu reaksi tersebut adalah konversi nukleotida ribosa menjadi nukleotida deoksiribosa, suatu proses yang bergantung pada zat besi yang dikatalisasi oleh ribonukleotida reduktase yang diperlukan untuk replikasi DNA dan pembelahan sel (Knovich dkk., 2009).

Besi dapat memasuki tubuh melalui absorpsi dari sel mukosa usus yang diberikan secara oral. Besi juga dapat memasuki plasma dari makrofag yang mendaur ulang zat besi dari eritrosit yang lisis. Besi selanjutnya akan dikirim ke plasma dan cairan ekstraseluler oleh ferroportin, protein transmembran yang dikodekan oleh gen SCL40A1 (*Solute Carrier Family 40 Member 1*) yang diekspresikan pada permukaan sel endotel duodenum dan makrofag retikuloendotel.

Banyak protein telah diidentifikasi memainkan peran dalam metabolisme besi. Beberapa protein seperti feritin dan transferin adalah muatan utama dari besi darah, sedangkan peptida seperti protein pengaturan besi (IRP), hepsidin, dan matriptase (Mt2) adalah penentu utama regulasi zat besi pada tingkat fisiologis yang berbeda. Seperangkat protein yang berbeda, terutama transport logam divalen-1 (DMT1), ferroportin 1 (FPN1), dan reseptor transferin (TFR) dalam hubungan dengan ferroksidase seperti duoden sitokrom B, ceruloplasmin (Cp) dan protein pembawa heme (HCP1), adalah terlibat dalam transportasi membran seluler besi. Protein lain seperti mioglobin (Mb), Hb, dan banyak enzim yang berbeda adalah produk akhir metabolisme besi, karena mereka membutuhkan zat besi untuk fungsinya (Waldvogel-Abramowski dkk., 2014).

Ferroportin akan mengikat besi (Fe^{2+}) untuk dibawa ke ekstraseluler tetapi transfer besi menggunakan apotransferin membutuhkan proses oksidasi besi (Fe^{2+}) menjadi (Fe^{3+}) terlebih dahulu karena apotransferin memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap besi (Fe^{3+}) (Osterholm dan Georgieff, 2015).

Mekanisme homeostasis ini sangat penting karena dapat mencegah penyerapan zat besi yang berlebihan di duodenum dan mengatur laju pelepasan zat besi dari makrofag yang terlibat dalam daur ulang selain karena tubuh tidak memiliki cara untuk mengekskresikan zat besi. Besi yang diikat oleh transferin akan terakumulasi dalam feritin. Feritin memiliki kapasitas mengikat besi yang besar tetapi jumlah besi akan terbatas jika kapasitasnya sudah terpenuhi, namun pada kenyataannya kapasitas dapat terlampaui saat kelebihan zat besi. Zat besi yang bebas (*free iron*) bersifat racun terhadap jaringan dan dapat menyebabkan kerusakan organ. Efek beracun dari free iron ini terjadi akibat kemampuan zat besi

untuk mengkatalisasi pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*), merangsang respon inflamasi dan memungkinkan untuk digunakan sebagai bahan proliferasi DNA oleh patogen di dalam tubuh, seperti bakteri (Osterholm dan Georgieff, 2015).

2.4 Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai peningkatan abnormal pada tingkat ekskresi albumin dalam kisaran spesifik 30-299 mg albumin per g kreatinin (Kulasooriya dkk., 2018). Mikroalbuminuria disebabkan oleh cedera kapiler glomerulus dan dapat menjadi penanda untuk disfungsi endotel difus (Goud dkk., 2012).

Albumin (*Human Albumin*) adalah protein sirkulasi yang paling melimpah dalam plasma individu sehat (3,5-5 g / dL) karena mewakili sekitar 50% dari total kandungan protein. Albumin adalah protein globular kecil dengan berat molekul 66,5 kDa, terdiri dari rantai tunggal 585 asam amino yang terorganisir dalam tiga domain homolog berulang (situs I, II, dan III), dan masing-masing terdiri dari dua sub-domain terpisah (A dan B) (Caraceni dkk., 2013).

Dalam kondisi fisiologis, sekitar 10-15 gram albumin diproduksi di hepar oleh hepatosit setiap hari, dengan tidak ada atau penyimpanan intraseluler yang sangat rendah. Sintesisnya dirangsang oleh hormon, seperti insulin, kortisol dan hormon pertumbuhan. Albumin dapat dikatabolisis di banyak jaringan, tetapi terutama di otot, hati dan ginjal (Caraceni dkk., 2013).

Albumin menjadi modulator utama distribusi cairan di antara kompartemen tubuh, menyediakan sekitar 70-80% dari total tekanan onkotik plasma. Albumin juga mengikat dan membawa berbagai macam molekul hidrofobik, seperti endogen (yaitu, kolesterol, asam lemak, bilirubin, tiroksina) atau zat eksogen (yaitu, obat-obatan dan racun), ion logam transisi, dan gas (nitrat oksida [NO]), dengan konsekuen untuk kelarutan mereka, transportasi, metabolisme, dan detoksifikasi (Caraceni dkk., 2013).

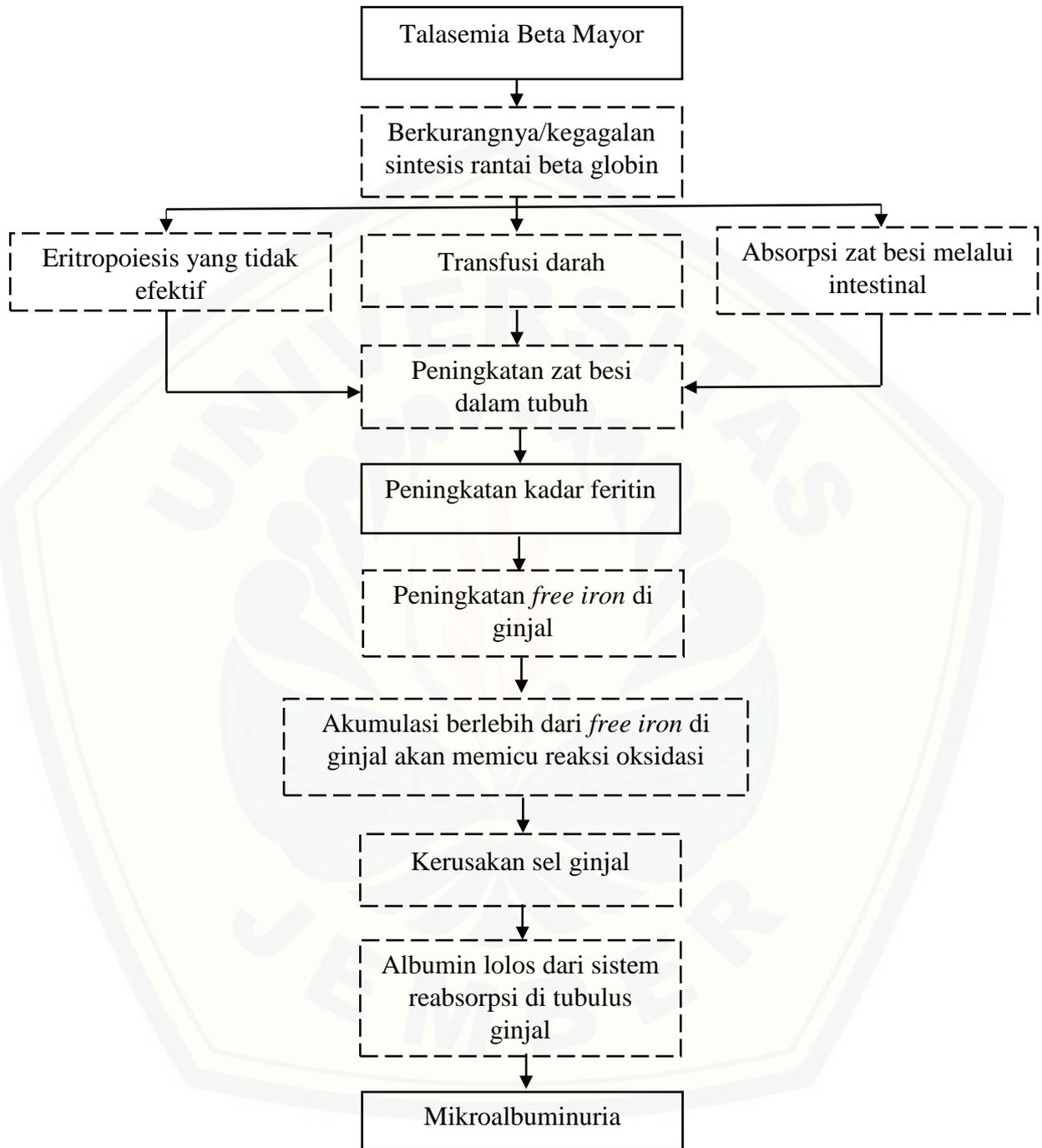
2.5 Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Mikroalbuminuria

Komplikasi pada organ seperti hepar adalah hal yang umum pada pasien dengan talasemia beta mayor, komplikasi pada ginjal tidak didokumentasikan dengan baik. Keterlibatan ginjal dalam komplikasi talasemia beta mayor adalah melalui deposisi besi dalam jaringan ginjal yang melibatkan peroksidasi lipid, stres oksidatif, pelepasan radikal bebas (Doddamani dkk.,2012).

Gangguan pada ginjal terutama tubulus proksimal dapat terjadi pada anak-anak dengan talasemia beta mayor walau tanpa manifestasi klinis disfungsi ginjal atau penurunan GFR. Studi terbaru tentang mikroalbuminuria telah menunjukkan bahwa mikroalbuminuria merupakan penanda awal penyakit ginjal, di mana ginjal yang rusak memungkinkan albumin untuk keluar dan masuk ke dalam urin (Doddamani dkk., 2012; Bakris dan Molitch, 2014). Dalam studi tentang disfungsi ginjal menunjukkan bahwa dari 216 pasien talasemia ditemukan albuminuria pada 102 pasien. Hanya 1 pasien yang ditemukan dengan makroalbuminuria (>300 mg/g kreatinin) sedangkan yang lain mengalami mikroalbuminuria (Quinn dkk., 2011).

Dalam sebuah studi, tikus yang diberikan perlakuan dengan pemberian besi akan mengalami kelebihan besi kronis dan pendepositan besi dapat terlihat jelas dalam glomerulus, tubulus proksimal dan tubulus distal, serta muncul tanda-tanda glomerulosklerosis yang signifikan, atrofi tubular, dan fibrosis intersitial. Dalam cairan tubulus proksimal yang bersifat asam, zat besi akan berdisosiasi dari transferin, menghasilkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menimbulkan kerusakan pada *brush border* pada membran tubulus ginjal. Jika besi memasuki sel tubulus proksimal bersama dengan transferin dan tidak diikat oleh feritin di jaringan, maka besi akan dilepaskan dari transferin di dalam lisosom untuk memasuki sitoplasma sebagai besi reaktif bebas (*free-reactive iron*), yang mana ia dapat menstimulasi produksi ROS dan kerusakan sel (Musallam dan Taher, 2012). Zat besi yang masuk ke sirkulasi melalui transfusi darah jika tidak diikat oleh transferin akan menjadi *non-bound transferin iron* (NTBI) yang mana NTBI akan lebih mudah untuk diendositosis oleh sel-sel parenkim, salah satunya ginjal. Akumulasi berlebih NTBI di dalam jaringan akan menimbulkan kerusakan sel melalui reaksi oksidasi (Fishbane, 2014; Leecharoenkiat, 2016).

2.6 Kerangka Konsep



----- : tidak diteliti
 ————— : diteliti
 —————> : saling mempengaruhi

Gambar 2.6 Kerangka Konsep

Pada talasemia beta mayor akan terjadi kegagalan atau berkurangnya sintesis rantai β -globin. Hal ini menyebabkan sel darah merah akan lebih mudah lisis sehingga terjadi eritropoiesis tidak efektif sebagai kompensasi untuk mencukupi jumlah sel darah merah di sirkulasi.

Transfusi darah merupakan tata laksana pada talasemia beta mayor. Transfusi darah rutin akan menyebabkan peningkatan zat besi dalam tubuh

Zat besi yang masuk akan diikat oleh protein yang ada disirkulasi yang disebut dengan transferin. Zat besi akan dilepaskan oleh transferin dan diikat oleh feritin di intraseluler, salah satunya di sel ginjal dan ekstraseluler (plasma). Feritin yang berada di plasma secara klinis berguna sebagai penanda (*marker*) jumlah zat besi yang disimpan di dalam tubuh. Sehingga peningkatan kadar zat besi dalam tubuh akan ditandai dengan peningkatan kadar feritin. Zat besi yang tidak diikat oleh transferin disebut sebagai *non-bound transferin iron* (NTBI) atau *free iron* akan lebih mudah untuk diendositososis oleh sel-sel parenkim salah satunya sel ginjal. Akumulasi NTBI yang berlebihan di jaringan ginjal akan memicu reaksi oksidasi dan dapat menimbulkan kerusakan sel ginjal. Albumin yang seharusnya di reabsorpsi oleh sel-sel tubulus ginjal akan lolos dan masuk ke dalam urin. Sehingga semakin banyak dan parah kerusakan sel akan menyebabkan peningkatan kadar albumin dalam urin.

2.7 Hipotesis

Dari rumusan masalah dan tinjauan pustaka yang ada, maka dapat diambil hipotesis dari penelitian ini yaitu sebagai berikut: adanya hubungan antara peningkatan kadar feritin dengan mikroalbuminuria.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah deskriptif analisis observasional. Rancangan penelitian yang akan dilakukan adalah *cross sectional*. Penelitian analitik adalah jenis penelitian yang mana peneliti mencari apakah ada hubungan antara satu variabel dengan variabel yang lain. Rancangan *cross sectional* adalah jenis penelitian yang mana pengukuran variabel-variabel nya dilakukan satu kali dalam satu waktu.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi di Kabupaten Jember pada November 2018– Januari 2019.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis talasemia beta mayor di SMF IKA usia 1-18 tahun RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember.

3.3.2 Sampel Penelitian

Berdasarkan sampel yang diambil adalah pasien talasemia beta mayor di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik pada bulan November – Desember 2018 yang memenuhi kriteri inklusi.

3.3.3 Kriteria Sampel

a. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi merupakan persyaratan umum yang harus dipenuhi agar subjek dapat diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Pasien talasemia beta mayor yang melakukan transfusi darah rutin minimal 20 kali di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember
2. Pasien penderita talasemia beta mayor laki-laki maupun perempuan dari usia 1-18 tahun.
3. Orang tua setuju dan bersedia ikut dalam penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani *informed consent* yang diberikan.

b. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah kondisi yang dapat mempengaruhi variabel yang diteliti sehingga subjek dikeluarkan dari penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Pasien dengan hemokromatosis primer, *systemic lupus erythematosus*, osteomielitis, endokarditis bakterial, artritis rheumathoid, limfoma Hodgkin, karsinoma paru, karsinoma payudara, karsinoma pankreas yang diketahui dari rekam medis dan pemeriksaan fisik.
2. Pasien dengan infeksi saluran kemih dan pyelonefritis dalam satu bulan terakhir.
3. Pasien dengan suhu tubuh $>38^{\circ}$ C yang diukur pada aksila dalam seminggu terakhir.

3.3.4 Besar Sampel

Pada penelitian ini, besar sampel menggunakan seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

3.3.5 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *total sampling* yaitu peneliti meneliti seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan data rekam medis dan ketersediaan pasien yang tertulis dalam *informed consent*.

3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data yang digunakan dalam penelitian adalah data sekunder. Data sekunder berasal dari data kadar feritin dan mikroalbuminuria serta data yang diperoleh dari rekam medis pasien talasemia beta mayor selama menjalani pengobatan di SMF IKA dan IPD RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah mikroalbuminuria.

3.5.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah serum feritin.

3.6 Definisi Operasional

3.6.1 Kadar Feritin

Feritin adalah *marker iron overload* yang kadarnya diukur dengan pemeriksaan metode *Enzyme-Linked Fluorescent Immuno Assay* (ELFA) dengan alat Vidasi atau Mini Vidas dengan satuan ng/mL. Nilai rujukan yang dipakai adalah 30-400 ng/mL untuk laki-laki dan 13-150 ng/mL untuk perempuan. Skala pengukuran yang digunakan adalah skala rasio. Pengambilan darah vena untuk pemeriksaan feritin dilakukan saat kontrol rutin sebelum dilakukan transfusi darah, dengan mengambil sampel darah sebanyak 5 mL yang dilakukan sebanyak satu kali oleh tenaga kesehatan. Sampel darah akan dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan disimpan didalam *coolbox* sebelum didistribusikan ke laboratorium. Pemeriksaan ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember.

3.6.2 Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai peningkatan abnormal pada tingkat ekskresi albumin dalam kisaran spesifik 30-299 miligram albumin per gram kreatinin yang kadarnya diukur dengan metode imunoturbidimetri dengan satuan miligram albumin per gram kreatinin. Nilai rujukan yang dipakai untuk laki-laki

maupun perempuan yaitu 20-299 mg albumin/g kreatinin. Skala pengukuran yang digunakan adalah skala rasio. Pengambilan sampel urin dilakukan saat kontrol rutin sebelum dilakukan transfusi darah, dengan mengambil sampel sebanyak 6 μ L. Urin yang digunakan adalah urin pagi. Urin disimpan dalam wadah yang bersih, kering, dan steril. Sampel urin dikirim secepat mungkin, sebab untuk mendapatkan hasil pemeriksaan urin yang baik urin harus diperiksa paling lambat 1-3 jam setelah dikemihkan. Pemeriksaan ini dilakukan di Laboraturium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember.

3.7 Instrumen Penelitian dan Prosedur Pengambilan Data

3.7.1 Rekam Medis

Rekam medis pasien dan rekapan data yang berisi *informed consent*, skrining sampel, data karakteristik umum sampel meliputi jenis kelamin, usia, suku, tinggi badan, berat badan, pemeriksaan fisik, usia terdiagnosis talasemia, Hb saat masuk RS, total transfusi darah, dan terapi kelasi.

3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin

a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) Spuit 3 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 23 G
- 3) Kapas dan alkohol
- 4) Tabung EDTA
- 5) Pipet mikro
- 6) *Microtiter plate reader* untuk absorbansi 492 nm.
- 7) Sentrifuge
- 8) Kertas absorban

9) Kertas grafik

b. Bahan yang digunakan dalam penelitian:

- 1) 50 μ l serum pasien
- 2) Preparat antiferitin Ig G yang dikonjugasi dengan horseradish peroxidase
- 3) Buffer A : *Phosphate-buffered saline* pH 7,2

- 4) Buffer B : 5 gram BSA (*Bovine Serum Albumin*) dalam 1 liter buffer A
- 5) Buffer C: *Carbonate buffer* pH 9,6
- 6) Buffer D : *Citrate phosphate buffer* pH 5.
- 7) Larutan substrat
- 8) Larutan standar feritin

3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Mikroalbuminuria

a. Alat yang digunakan dalam penelitian meliputi:

- 1) Kalibrator (C.f.a.s PUC)
- 2) Spektrofotometer (COBAS 311)
- 3) Pipet 100-1000 μ l

b. Bahan yang digunakan dalam penelitian meliputi:

- 1) Sampel : 6,0 μ l urin kedua pada pagi hari atau urin sewaktu
- 2) Reagen 1 : TRIS buffer : 50 mmol/L, pH 8,0; PEG 4,2%: EDTA 2,0 mmol/L
- 3) Reagen 2 : *Polyclonal anti-human albumin antibodies* : TRIS buffer 100 mmol/L, pH 7,2
- 4) Reagen 3 : Albumin dalam serum pengenceran (manusia); NaCl: 150 mmol/L; fosfat buffer: 50 mmol/L; pH 7,0
- 5) Kontrol : *Precinorm PUC (Protein in Urine/CSF)*

3.6.3 Prosedur Pemeriksaan

3.6.3.1 Prosedur Pemeriksaan Kadar Feritin

Prosedur pemeriksaan feritin pasien talasemia beta mayor adalah sebagai berikut:

- 1) Melapisi *microtiter plate*, dengan cara :
 - (a) Mengencerkan preparat antiferitin Ig G dengan 2 μ g/ml buffer C, menambahkan 200 μ l ke dalam tiap-tiap sumuran.
 - (b) Menutup dan melakukan inkubasi semalam pada suhu 40 C. Mengosongkan sumuran dengan cara dibalik dan melakukan *tapping* pada handuk kering.
 - (c) Menambahkan 200 μ l 0,05% BSA dalam buffer C, kemudian didiamkan 30 menit dalam suhu ruangan.

- (d) Mencuci setiap sumuran dengan buffer A tiga kali, kemudian plate dapat disimpan sampai 1 minggu pada tempat kering dan suhu 40C.
- 2) Mengencerkan 50 μ l serum pasien dengan 1 ml buffer B.
- 3) Menambahkan 200 μ l larutan standar dan serum pasien ke dalam tiap sumuran dalam waktu 20 menit.
- 4) Menutup dan mendinginkan selama 20 menit pada suhu kamar dan menghindarkan dari sinar matahari
- 5) Mengosongkan sumuran dan mencuci tiga kali dengan buffer A.
- 6) Menambahkan 200 μ l preparat konjugasi antiferitin Ig G dengan *horseradish peroxidase* yang telah diencerkan, menutup dan mendinginkan selama 2 jam pada suhu kamar.
- 7) Mencuci tiga kali dengan buffer A.
- 8) Menambahkan 200 μ l larutan substrat pada tiap-tiap sumuran, melakukan inkubasi selama 30 menit.
- 9) Menambahkan 50 μ l asam sulfur 4 M pada tiap-tiap sumuran untuk menghentikan reaksi.
- 10) Menunggu 30 menit dan membaca absorbansinya pada 492 nm dengan *microtiter plate reader*, atau mengambil 200 μ l larutan dari tiap sumuran dan masukkan dalam 800 μ l air, kemudian dibaca dengan fotometer.

3.6.3.2 Prosedur Pemeriksaan Mikroalbuminuria

Prosedur pemeriksaan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor sebagai berikut:

- 1) Menyiapkan semua alat dan bahan yang akan digunakan
- 2) Menyiapkan alat
 - (a) Membersihkan probe sampel, probe reagen, *bead mixer* dengan menggunakan *swab alcohol*, dengan cara mengusap keseluruhan isi probe dari atas ke bawah.
 - (b) Menyalakan CPU komputer kemudian menekan tombol ON yang terletak disamping kiri alat autoanaliser Cobas c 311
 - (c) Melakukan sistem Log ON dengan memasukkan identitas operator "lab" dan password

- (d) Alat autoanaliser Cobas c 311 secara otomatis akan melakukan *maintenance* harian atau mingguan
- (e) Tunggu hingga alat *STAND BY*
- 3) Menyiapkan reagen.
- 4) Menyiapkan sampel yaitu urin pagi yang didiamkan selama 15-30 menit.
- 5) Memasukkan sampel urin kedalam tabung pemusing (*centrifuge*).
- 6) *Sentrifuge* sampel urin dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit
- 7) Menyiapkan program kalibrasi
 - (a) Mengambil bahan kalibrator dari *freezer*. Mendinginkan bahan pada suhu kamar ± 30 menit sampai bahan kalibrator cair sempurna.
 - (b) Menekan panel "*CALIBRATOR*" pada menu utama dan klik "*Status*".
 - (c) Mengklik parameter yang akan dikalibrasi, memilih metode kalibrasi yang sesuai dengan parameter pemeriksaan.
 - (d) Mengklik "*Save*" (parameter yang terpilih akan ditandai warna hijau).
 - (e) Menghomogenkan kalibrator lalu meletakkan pada sample disk yang telah diatur pada posisi Aquabidestilata, untuk CFAS, untuk CFAS Lipid, untuk CFAS Protein, untuk CFAS A1C, C-PUC.
 - (f) Mengklik panel "*Start*", kemudian mengklik "*START*" lagi.
 - (g) Jika parameter sudah diprogram pada kalibrasi, secara otomatis akan melakukan kontrol.
- 8) Menyiapkan program kontrol
 - (a) Menekan panel "*QC*" pada menu utama kemudian pilih "*STATUS*" kemudian memilih parameter yang akan dikontrol
 - (b) Menekan "*SELECT*" dan kemudian mengklik "*SAVE*".
- 9) Menyiapkan program sampel dengan *barcode sample*
 - (a) Menekan "*System Overview*" dan memilih "*Sample Tracking*".
 - (b) Meletakkan sampel pada sample disk yang kosong.
 - (c) Menekan "*Sample scan*".
 - (d) Setelah posisi *standby*, mengklik "*Workplace*" kemudian mengklik "*Test Selection*" dan memilih jenis sampel dan parameter yang akan dikerjakan.
 - (e) Mengklik "*Save*" (parameter yang dipilih akan berwarna putih).

- (f) Mengklik panel “*Start*”, kemudian mengklik “*START*”.
- (g) Mengecek pada “*Workplace*” kemudian memilih “*Data Review*” untuk memastikan bahwa alat telah melakukan *running sample*.
- 10) Mematikan alat jika sudah selesai digunakan.

3.8 Prosedur Pengambilan Data

3.8.1 Uji Kelayakan

Penelitian ini menggunakan subjek manusia sehingga dalam pelaksanaannya memerlukan uji kelayakan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.8.2 Perizinan

Peneliti mengurus surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan meminta izin dari KSMF Ilmu Kesehatan Anak RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik dan Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember untuk melakukan penelitian.

3.8.3 *Informed Consent*

Peneliti memberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian kepada kedua orang tua pasien dan pasien talasemia beta mayor. Kemudian kedua orang tua pasien (jika pasien berusia kurang dari 12 tahun) dan pasien (jika pasien berusia lebih dari 12 tahun) menandatangani lembar *informed consent* yang diberikan oleh peneliti sebagai bukti kesediaan mengikuti penelitian.

3.8.4 Pengambilan Data

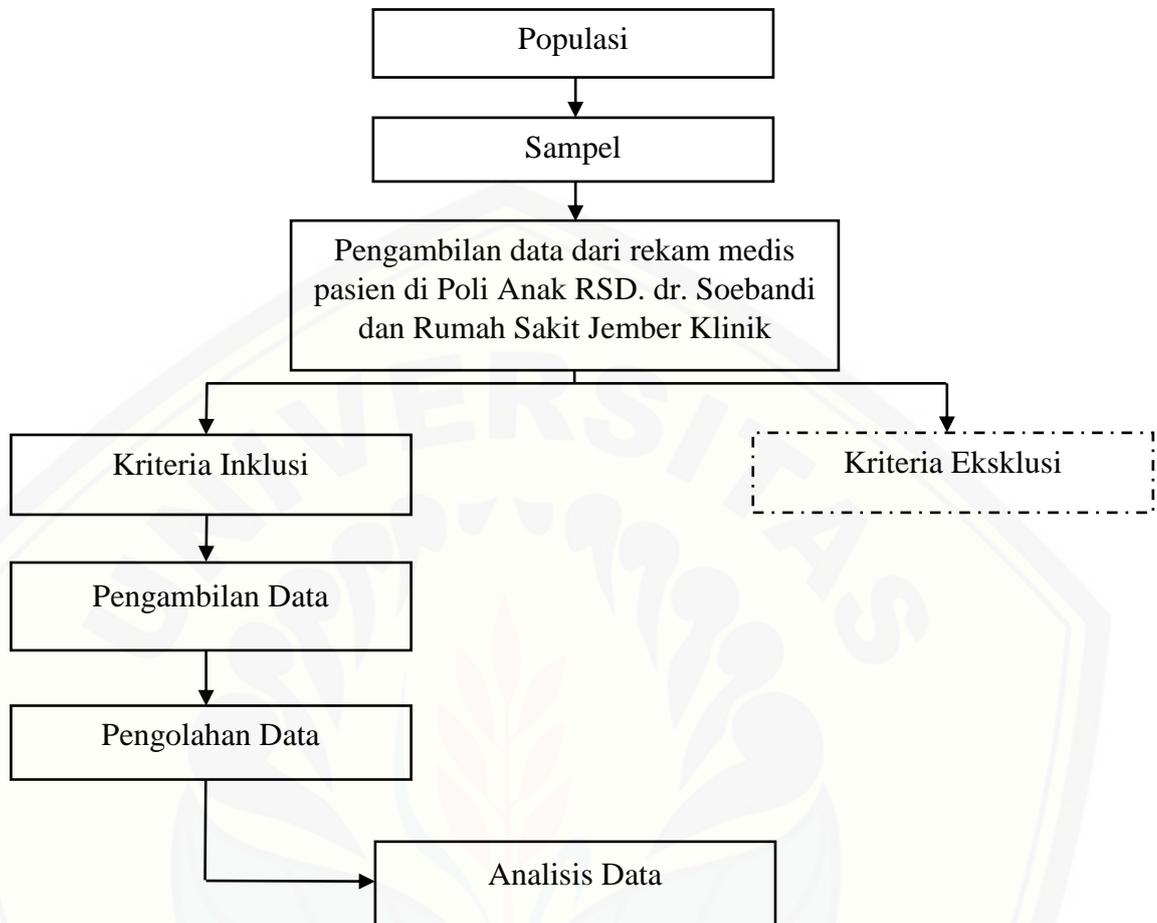
Pengambilan Data Sekunder

- 1) Mencatat data identitas pasien
- 2) Pengisian lembar untuk rekapan data oleh peneliti yang didapatkan dari data sekunder di ruang rekam medis RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik. Data akan direkap dan dalam bentuk tabel observasi yang akan dilakukan saat penelitian.

3.9 Analisis Data

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji hipotesis korelasi menggunakan data numerik dan numerik, sehingga termasuk dalam penelitian parametrik. Sebelum dilakukan uji korelasi, dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Untuk menguji adanya hubungan signifikansi antara variabel independen (kadar ferritin) dengan dependen (mikroalbuminuria) menggunakan uji statistik *Pearson* apabila data terdistribusi normal, dan menggunakan uji statistik *Spearman* apabila data tidak terdistribusi normal dengan interval kepercayaan 95% atau nilai $p < 0,05$. Pengolahan data menggunakan program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science (SPSS)* 16.0.

3.10 Alur Penelitian



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa peningkatan kadar serum feritin tidak memiliki korelasi yang signifikan dengan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor. Pada pasien talasemia beta mayor mayoritas memiliki kadar feritin yang melebihi batas normal dan mayoritas memiliki kadar *Albumin:Creatinin Ratio* yang normal (normoalbuminuria).

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, saran yang dapat diberikan sebagai berikut:

- a. Saran untuk pasien dan rumah sakit, perlu dilakukannya pemantauan dan pemeriksaan feritin secara rutin sehingga dapat mencegah terjadinya kelebihan besi yang dapat mengganggu fungsi organ.
- b. Saran untuk peneliti berikutnya, perlu pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui kerusakan ginjal pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit di Jember dengan menggunakan biomarker yang lebih dini seperti NAG.
- c. Saran untuk keluarga pasien dan rumah sakit, perlu dilakukannya edukasi terhadap pasien agar rutin dalam mengkonsumsi obat terapi yang diberikan seperti vitamin E, C, kelasi besi, kalsium dan asam folat sehingga kadar besi dan stres oksidatif dalam tubuh dapat terkontrol dan mengurangi beban komplikasi akibat kelebihan besi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adly, A. A. M., D. N. Toaima, N. R. Mohamed, dan K. M. A. El Seoud. 2014. Subclinical Renal Abnormalities in Young Thalassemia Major and Intermedia Patients and its Relation to Chelation Therapy. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*.15: 369–377
- Alwi, I. 2015. Kriteria Empirik dalam Menentukan Ukuran Sampel pada Pengujian Hipotesis Statistika dan Analisis Butir. *Jurnal Formatif*. 2(2) : 140-148.
- Awadallah, S. M., Atoum, M. F., Nimer, N. A., dan Saleh S. A. 2012. Ischemia Modified Albumin: An Oxidative Stress Marker in β -Thalassemia Major. *Clin Chim Acta*. 18(413): 907-910.
- Bakris, G. L. dan M. Molitch. 2014. Microalbuminuria as a Risk Predictor in Diabetes: The Continuing Saga. *Diabetes Care* 37: 867-875.
- Bazvand, F., S. Shams, M. B. Esfahani, dan L. Koochakzadeh. 2011. Total Antioxidant Status in Patients with Major β -Thalassemia. *Iranian Journal of Pediatric*. 21(2): 159-165.
- Bejaoui, M. dan N. Guirat. 2013. Beta Thalassemia Major in a Developing Country: Epidemiological, Clinical and Evolutionary Aspects. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 3: *Open Journal System*.
- Bou-Fakhredin, R., J. Elias, dan A. T. Taher. 2018. Iron Overload and Chelation Therapy in Hemoglobinopathies. *Thalassemia Reports*. 8 (7478): 23-28.
- Bunn, H.F. 1994. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Volume 4. Thirteenth Edition. Singapore: McGraw-Hill Inc. Terjemahan oleh A. Hartono. 2000. *Harrison: Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam (Gangguan Hemoglobin)*. Volum 4. Edisi 13. Cetakan 2018. Jakarta: EGC.
- Cappellini, M.D., M. Bejaoui, L. Agaoglu, D. Canatan, M. Capra, A. Cohen, G. Drelichman, M. Economou, S. Fattoum, A. Kattamis, Y. Kilinc, S. Perrotta, A. Piga, J. B. Porter, L. Griffel, V. Dong, J. Clark, dan Y. Aydinok. 2011. Iron Chelation with Deferasirox in Adult and Pediatric Patients with

Thalassemia Major: Efficacy and Safety during 5 years' Follow-Up. *American Society of Hematology*. 1-30.

Caraceni, P., M. Tufoni, dan M. E. Bonavita. 2013. Clinical Use of Albumin. *Blood Transfus.* 11(4): 18-25.

Choudhry, V. P. 2017. Thalassemia Minor and Mayor: Current Management. *Indian J Pediatr.* 84(8): 607-611.

Dewi, S. 2009. Karakteristik Penderita Thalasemia yang Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Pusat Adam Malik Medan. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 25 Januari 2019].

Doddamani, P., Suma, M.N., Ravi, A. Prashant, P. Vishwanath, dan Nagalakshmi, C.S. 2012. Importance of Assessment of Microalbuminuria in β -Thalassemia Major Patients. *International Journal of Health and Allied Sciences.* 1(4): 235-238.

El Alfy, M. S., N. H. K. Elsherif, F. S. E. Ebeid, E. A. R. Ismail, K. A. Ahmed, Y. W. Darwish, A. S. Ibrahim, I. R. F. Elghamrya, N. A. Shokrey, dan D. N. Alajeil. 2018. Renal Iron Deposition by Magnetic Resonance Imaging in Pediatric β -Thalassemia Major Patients: Relation to Renal Biomarkers, Total Body Iron and Chelation Therapy. *European Journal of Radiology.* 103: 65-70.

Fibach, E. dan E. A. Rachmilewitz. 2017. Pathophysiology and Treatment of Patients with Beta-Thalassemia: An Update. *F1000Research.* 6(2156): 1-12.

Fishbane, S., A. Matthew dan N. D. Vaziri. 2014. Iron Toxicity: Relevance for Dialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 29: 255-259.

Fitri, S.V. 2016. Hubungan Kepatuhan Terapi Kelasi dengan Kadar Feritin Serum pada Pasien β Talasemia Anak di RSUP dr. M. Djamil Padang Tahun 2010-2014. *Skripsi.* Padang: Universitas Andalas.

- Forget, B.G. dan H.F. Bunn. 2013. Classification of the Disorders of Hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine* 3: 1-12.
- Galanello, R. dan R. Origa. 2010. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 5(11): 1-15.
- Gay, L. R., G. E. Mills dan P. Airasian. 2009. Educational Research, Competencies for Analysis and Application. *New Jersey: Pearson Education, Inc.*
- Goud, M. B. K., S. O. Devi, B. Nayal, dan S. Begum. 2012. Bio-Chemical Aspects, Pathophysiology of Microalbuminuria and Glycated Hemoglobin in Type 2 Diabetes Mellitus. *IntechOpen*. 19-44.
- Hamed, E. A. dan El-Melegy, T. N. 2010. Renal Functions in Pediatric Patients with Beta-Thalassemia Major: Relation to Chelation Therapy: Original Prospective Study. *Ital J Pediatr*. 36-39.
- Hamwi, D. dan F. Alquobaili. 2015. Early Markers of Renal Dysfunction in Syrian Beta Thalassemia Major Patients. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 7(6): 568-572.
- Kantharaj, A. dan S. Chandrashekar. 2018. Coping with the Burden of Thalassemia: Aiming for a Thalassemia Free World. *Glob J Transfus Med*. 3:1-5
- Karimi, M., M. H. Bagheri, M. Tahmtan, A. Shakibafard, dan M. Rashid. 2009. Prevalence of Hepatosplenomegaly in Beta Thalassemia Minor Subjects in Iran. *European Journal of Radiology*. 69: 120–122.
- Karuratna, A. M. D. S., J. G. S. Ranasingha, dan R. M. Mudiyanse. 2017. Iron Overload in Beta Thalassemia Major Patients. *Int J Blood Transfus Immunohematol*. 7: 33-40.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 01. 07/MENKES/1/2018. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata*

Laksana Talasemia. 2 Januari 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Khalaf, A. A. dan Z. H. Ahmed. 2015. Microalbuminuria in Hemoglobinopathy Patients Who are Taking Deferasirox. *Iraqi J. Hematology*. 4(2): 30-44.

Knovich, M. A., J. A. Storey, L. G. Coffman, dan S. V. Torti. 2009. Ferritin for the Clinician. *Blood Review*. 23(3): 95-104.

Kulasooriya, P. N., S. N. Bandara, C. Priyadarshani, N. S. Arachchige, R. K. Dayarathna, C. Karunarathna, M. Rathnayaka, I. Ranaweera, dan K. B. Jayasekara. 2018. Prediction of Microalbuminuria by Analysing Total Urine Protein-Tocreatinine Ratio in Diabetic Nephropathy Patients in Rural Sri Lanka. *Ceylon Medical Journal*. 63(2): 72-77.

Langhi Jr, D., E. M. A. Ubiali, J. F. C. Marques Jrc, M. de Almeida Verissimo, S. R. Loggetto, A. Silvinato, dan W. M. Bernardo. 2016. Guidelines on Beta-Thalassemia Major – Regular Blood Transfusion Therapy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 38(4): 341–345.

Leechanroenkiat, K., P. Lithanatudom, W. Sornjai, dan D. R. Smith. 2016. Iron Dysregulation in Beta-Thalassemia. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 9(11): 1035-1043.

Mishra, A. K. dan A. Tiwari. 2013. Iron Overload in Beta Thalassemia Major and Intermedia Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 8(4): 328-332.

Muncie, H. L., dan J. S. Campbell. 2009. Alpha and Beta Thalassemia. *American Family Physicians*. 80(4): 339-344.

Musallam, K.M., dan A. T. Taher. 2012. Mechanisms of Renal Disease in β -Thalassemia. *Journal of the American Society of Nephrology* 23: 1299-1302.

Nienhuis, A.W. dan D. G. Nathan. 2012. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine* 2: 1-13.

- Nuryanti. 2013. Angka Kejadian B-Thalassemia Trait pada Mahasiswa yang Melakukan Pemeriksaan Kesehatan dengan Menggunakan Elektroforesis Kapiler di Rsup Haji Adam Malik Medan. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 14 September 2018].
- Osterholm, E. A. dan M. K. Georgieff. 2015. Chronic Inflammation and Iron Metabolism. *J Pediatr*. 166(6): 1351-1357.
- Ponticelli, C., Musallam, K. M., Cianciulli, P. dan Cappellini, M. D. 2010. Renal Complications in Transfusion-Dependent Beta Thalassaemia. *Blood Rev*. 24(6):239-244.
- Quinn, C. T., V. L. Johnson, H. Y. Kim, F. Trachtenberg, M. G. Vogiatzi, J. L. Kwiatkowski, E. J. Neufeld, E. Fung, N. Oliveri, M. Kirby, dan P. J. Giardina. 2011. Renal Dysfunction in Patients with Thalassemia. *Br J Haematol*. 153(1): 111-117.
- Rund, D., dan E. Rachmilewitz. 2005. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*; 1135-46.
- Sabath, D. E. 2017. Molecular Diagnosis of Thalassemia and Hemoglobinopathies. *American Journal of Clinical Pathology* 148: 6-15.
- Safitri, R., J. Ernawaty, dan D. Karim. 2015. Hubungan Kepatuhan Transfusi dan Konsumsi Kelasi Besi terhadap Pertumbuhan Anak dengan Thalassemia. *JOM*. 2 (2):1474-1483.
- Sanctis, V. D., C. Kattamis, D. Canatan, A. T. Soliman, H. Elsedyf, M. Karimi, S. Daar, Y. Walis, M. Yassin, N. Soliman, P. Sobti, S. A. Jouni, M. E. Kholy, B. Fiscina, dan M. Angastiniotis. 2017. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 9: 1-14.
- Shah, R., A. Trehan, R. Das, dan R. L. 2014. Marwaha. Serum Ferritin in Thalassemia Intermedia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 30(4): 281 – 285.

- Shah, N. R. 2017. Advances in Iron Chelation Therapy: Transitioning to a New Oral Formulation. *Drugs in Context*. 6 (212502): 1-10.
- Sheth, S. 2014. Iron Chelation. *Curr Opin Hematol* 21: 1-7.
- Shoeib, S. A., M. A. A. El Hafez, A. E. A. El Hamid, S. A. . Khodair, H. G. Amer, E. A. A. Elmohsen, dan H. Y. Elkholy. 2017. Glomerular Dysfunction in Adult Patients with β -Thalassemia Major. *Blood Research and Transfusional Journal*. 1(3): 1-7.
- Sleiman, J., A. Tarhini, dan A. T. Taher. 2018. Renal Complications of Thalassemia. *Thalassemia Reports*. 8(7481): 41-49.
- Suman, R. L., A. Sanadhya, P. Meena, dan S. Goyal. 2016. Correlation of Liver Enzymes with Serum Ferritin Levels in Thalassemia Major. *Int J Res Med Sci*. 4(8): 3271-3274.
- Rachmilewitz, E. A. dan P. J. Giardina. 2011. How I Treat Thalassemia. *Blood*. 118(13): 3479-3488.
- Riaz, H., T. Riaz, M. U. Khan, S. Aziz, F. Ulah, A. Rehman. Q. Zafar, dan A. N. Kazi. 2011. Serum Ferritin Levels, Socio-demographic Factors and Desferioxamine Therapy in Multi-Transfused Thalassemia Major Patients at a Government Tertiary Care Hospital of Karachi, Pakistan. *BMC Research*. 4 (287): 2-5.
- Tantawy, A. A. G., N. El Bablawy, A. A. M. Adly, dan F. S. E. Ebeid. 2014. Early Predictors of Renal Dysfunction in Egyptian Patients with β -Thalassemia Major and Intermedia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 6: *Open Journal System*.
- Tari, K., P. V. Ardalan, M. Abbaszadehdibavar, A. Atashi, A. Jalili, dan M. Gheidishahran. 2018. Thalassemia an Update: Molecular Basis, Clinical Features and Treatment. *Int J BioMed Public Health*. 1(1): 48-58.

Vichinsky, E., L. Neumayr, S. Trimble, P. J. Giardina, A. R. Cohen, T. Coates, J. Boudreaux, E. J. Neufeld, K. Kenney, A. Grant, A. A. Thompson, dan The CDC Thalassemia Investigators. 2014. Transfusion Complication in Thalassemia Patients: A Report from the Center for Disease Control and Prevention. *Transfusion*. 54(4): 971-972.

Waldvogel-Abramowski, S., G. Waeber, C. Gassner, A. Buser, B. M. Frey, B. Favrat, J. D. Tissot. 2014. Physiology of Iron Metabolism. *Transfus Med Hemother*. 41:213–221

Wan Ip, H. dan C. Chiu So. 2013. Diagnosis and Prevention of Thalassemia. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 50(6): 125-141.

Wang, Wei., M. A. Knovich, L.G. Coffman, F. M. Torti dan S. V. Torti. 2010. Serum Ferritin: Past, Present and Future. *Biochim Biophys Acta*. 1800 (8): 760-769.

WHO dan CDC. 2007. Assesing The Iron Status of Populations. <http://www.who.int> [Diakses pada 16 September 2018].

Wiradnyana, A. A. G. P. 2015. Skrining dan Diagnosis Thalassemia dalam Kehamilan. <https://fk.unud.ac.id> [Diakses pada 14 September 2018].

LAMPIRAN**Lampiran 3.1 Surat keterangan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember**

KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK***ETHICAL APPROVA*

Nomor : 1.280 /H25.1.11/KE/2018

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN MIKROALBUMINURIA PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER

Nama Peneliti Utama : Faradilla Firdausa.
Name of the principal investigator

NIM : 1520101011006

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 2 Januari 2019

Ketua Komisi Etik Penelitian



Rini Riyanti, Sp.PK

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

1. Mohon di perhatikan pengambilan sampel darah vena harus dilakukan oleh tenaga yang kompeten.
2. Mohon dibuat protokol pengambilan darah vena pada sampel penelitian lengkap dengan waktu pengambilan darah vena.
3. Mohon diperhatikan tempat penyimpanan dan distribusi sampel darah vena yang digunakan dalam penelitian agar dapat mengurangi bias dalam penelitian.
4. Mohon diperhatikan metode yang digunakan untuk pengukuran feritin harus dilakukan oleh tenaga yang kompeten.
5. Mohon diperhatikan tempat penampungan urine dan labelling dari tiap- tiap sampel
6. Mohon diperhatikan penyimpanan dan distribusi sampel urine yang digunakan untuk sampel penelitian agar dapat mengurangi bias penelitian.
7. Mohon diperhatikan tenaga yang melakukan pemeriksaan albuminuria adalah tenaga yang kompeten.
8. Mohon diperhatikan pembuangan limbah medis dan limbah B3 agar tidak mencemari lingkungan.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rishi Riyanti, Sp.PK

Jember, 12 Desember 2018
Reviewer



dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed

Lampiran 3.2 Surat ijin penelitian oleh RSD dr. Soebandi Jember



PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI JEMBER
Jl.Dr.Soebandi 124 Telp. (0331) 487441 – 422404 Fax. (0331) 487564
JEMBER



Jember, 17 Januari 2019

Nomor : 423.4/1096/610/2019
Sifat : Penting
Perihal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln.Kalimantan No.37
Di
JEMBER

Menindak lanjuti surat permohonan saudara Nomor :
2736/UN25.1.11/LT/2018 Tanggal 30 Nopember 2018 perihal
tersebut pada pokok surat, dengan ini kami sampaikan bahwa pada
prinsipnya kami menyetujui permohonan saudara untuk **Ijin
Penelitian** di RSD dr. Soebandi Jember, kepada :

Nama : Faradilla Firdausa
NIM : 152010101006
Fakultas : Fakultas Kedokteran UNEJ
Judul Penelitian : Hubungan antara Kadar Feritin dengan
Mikroalbuminuria pada Pasien Talasemia Beta
Mayor di Rumah Sakit di Jember

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi
dengan Bidang Diklat

Demikian untuk diketahui,atas perhatiannya kami sampaikan
terima kasih.

An.Direktur
Wadir SDM & Pendidikan

dr. Arief Setyoargo, SH, M. Kes

Lampiran 3.3 Surat ijin penelitian oleh Rumah Sakit Jember Klinik



Jl. Bedadung No.2 Jember
Jawa Timur - Indonesia - 68118
Telepon (0331) 487 104, 487 226
Faksimili (0331) 485 912

Jember, 26 Desember 2018

Nomor : RSP-Rupa2/18.068
Lampiran :
Perihal : IJIN PENELITIAN

Kepada Yth :
Dekan
Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
di

Tempat

Menjawab surat No. 2736/UN25.1.11/LT/2018 perihal Permohonan Ijin Penelitian kepada Mahasiswa Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut :

Nama : Faradilla Firdausa
NIM : 152010101006
Judul : Hubungan Kadar Feritin dengan Kadar Albumin Urin pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit Perkebunan

Pada prinsipnya disetujui dengan catatan :

Mahasiswa yang bersangkutan mampu menjaga kerahasiaan dan tata tertib perusahaan, serta yang bersangkutan tidak diperkenankan mempublikasikan hasil penelitian tanpa ijin tertulis dari Kepala Rumah Sakit Perkebunan.

Demikian, atas perhatiannya disampaikan terima kasih.



Lampiran 3.4 Lembar keterangan bebas plagiasi



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jl. Kalimantan I/37 Kampus Tegal Boto. Telp. (0331) 337877, Fax (0331) 324446
Jember 68121.

REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 59 /H25.1.11/KBSI/2019

Komisi bimbingan Skripsi dan Ilmiah, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi yang berjudul :

HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN MIKROALBUMINURIA PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER

Nama Penulis : Faradilla Firdausa
NIM. : 152010101006
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan "BEBAS PLAGIASI"

Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 25 Januari 2019
Ketua,
Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah

Dr. dr. Anita Armiyanti, M.Kes
NIP. 19740604 200112 2 002



Lampiran 3.5 Lembar persetujuan (*Informed Consent*)**LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON SAMPEL**

Saya Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Faradilla Firdausa NIM 152010101006) sedang melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar feritin dengan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit di jember. Penelitian ini melibatkan seluruh pasien yang terdiagnosis talasemia beta mayor yang termasuk dalam kriteria yang sudah ditetapkan. Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat kepada pasien talasemia beta mayor terhadap komplikasi penyakit tersebut terhadap organ ginjal.

Anda termasuk masyarakat umum dalam kriteria inklusi, oleh karena itu peneliti meminta Anda untuk menjadi sukarelawan dalam penelitian yang akan dilakukan. Apabila Anda bersedia ikut serta dalam penelitian ini, Anda akan diminta untuk mengisi dan menandatangani *informed consent* (lembar persetujuan) serta mengikuti prosedur penelitian ini dengan mengisi lembar identitas dan mengikuti prosedur pemeriksaan feritin dan mikroalbuminuria.

Anda bebas menolak untuk ikut dalam penelitian ini. Apabila anda telah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat. Apabila Anda tidak mengikuti instruksi yang diberikan oleh peneliti, Anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini. Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain menghubungkan dengan Anda. Semua berkas yang mencantumkan identitas, hanya digunakan untuk pengolahan data dan apabila penelitian ini selesai data milik responden akan dimusnahkan.

Anda akan diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu Anda membutuhkan penjelasan, Anda dapat menghubungi Faradilla Firdausa, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada nomor 0895336292112.

Nomor Kode Responden:

LEMBAR PERSETUJUAN
INFORMED CONSENT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini orang tua dari anak :

Nama :
Jenis Kelamin : Laki-laki/ Perempuan
Usia :
Nama Wali :
Alamat :
No. Telp/HP :

Menyatakan bahwa:

1. Saya telah mendapat penjelasan segala sesuatu mengenai penelitian:
Hubungan antara Kadar Feritin dengan Mikroalbuminuria pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember
2. Setelah saya memahami penjelasan tersebut, dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari siapapun bersedia ikut serta dalam penelitian ini dengan kondisi:
 - a) Data yang diperoleh dari penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya dan hanya dipergunakan untuk kepentingan ilmiah.
 - b) Apabila saya inginkan, saya boleh memutuskan untuk keluar/ tidak berpartisipasi lagi dalam penelitian ini tanpa harus menyampaikan alasan apapun.

Jember,.....

Bapak Subjek Penelitian

Ibu Subjek Penelitian

(.....)

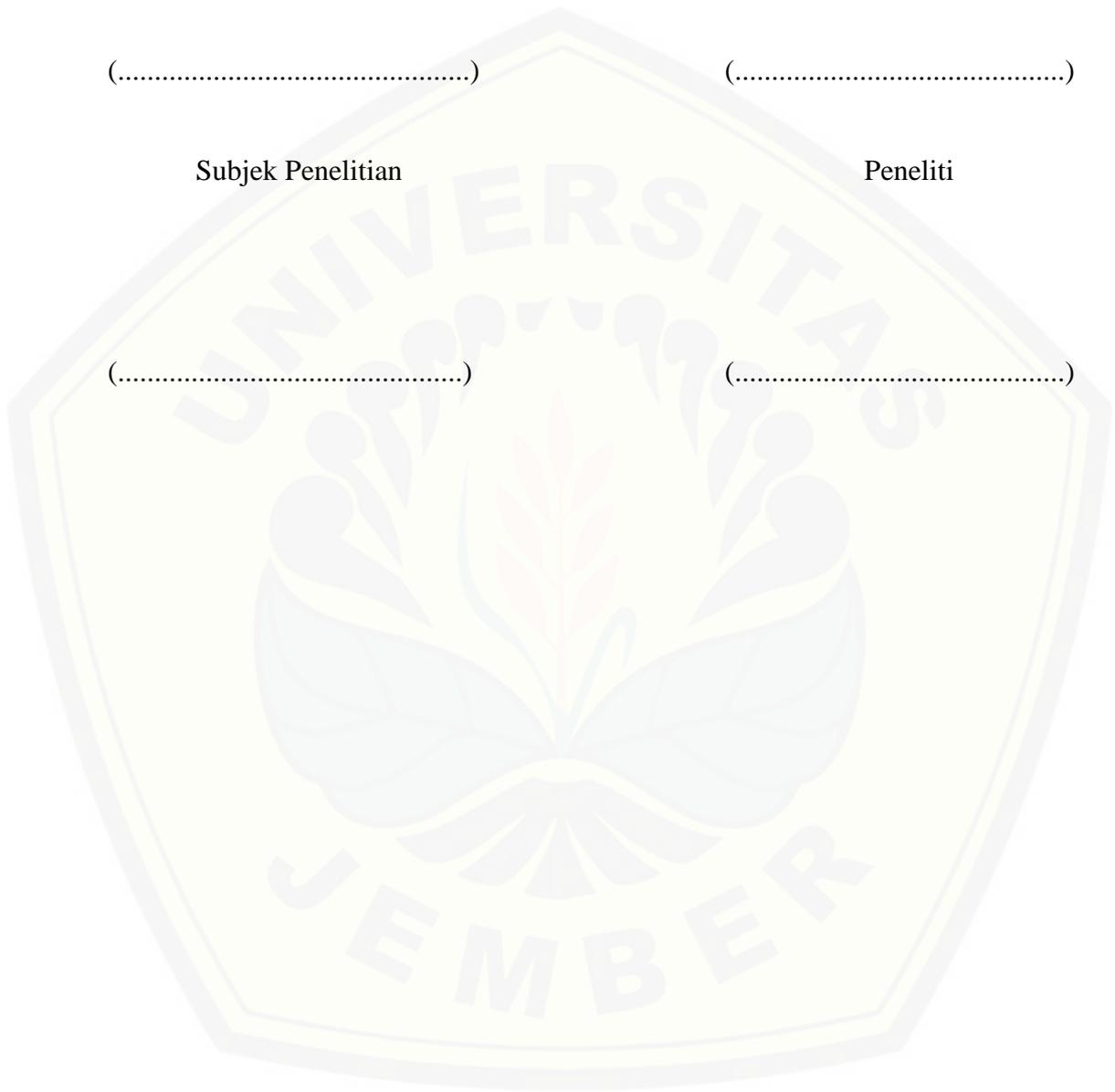
(.....)

Subjek Penelitian

Peneliti

(.....)

(.....)



Lampiran 4.1 Uji normalitas data

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
FERITIN	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%
MIKROALBUMINURIA	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%



Descriptives

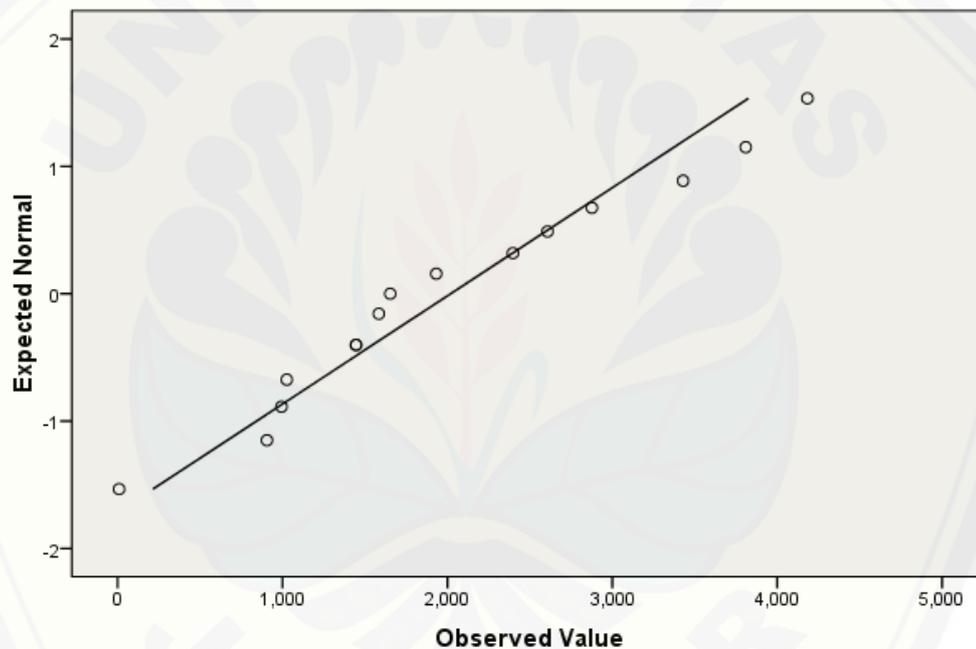
			Statistic	Std. Error
FERITIN	Mean		2.0197E3	3.03979E2
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.3677E3	
		Upper Bound	2.6717E3	
	5% Trimmed Mean		2.0112E3	
	Median		1.6530E3	
	Variance		1.386E6	
	Std. Deviation		1.17730E3	
	Minimum		8.72	
	Maximum		4183.00	
	Range		4174.28	
	Interquartile Range		1850.00	
	Skewness		.376	.580
	Kurtosis		-.507	1.121
	MIKROALBUMINURIA	Mean		9.4620
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	6.2681	
		Upper Bound	12.6559	
5% Trimmed Mean			8.9511	
Median			8.2800	
Variance			33.262	
Std. Deviation			5.76736	
Minimum			3.60	
Maximum			24.52	
Range			20.92	
Interquartile Range			4.03	
Skewness			1.803	.580
Kurtosis			3.019	1.121

Tests of Normality

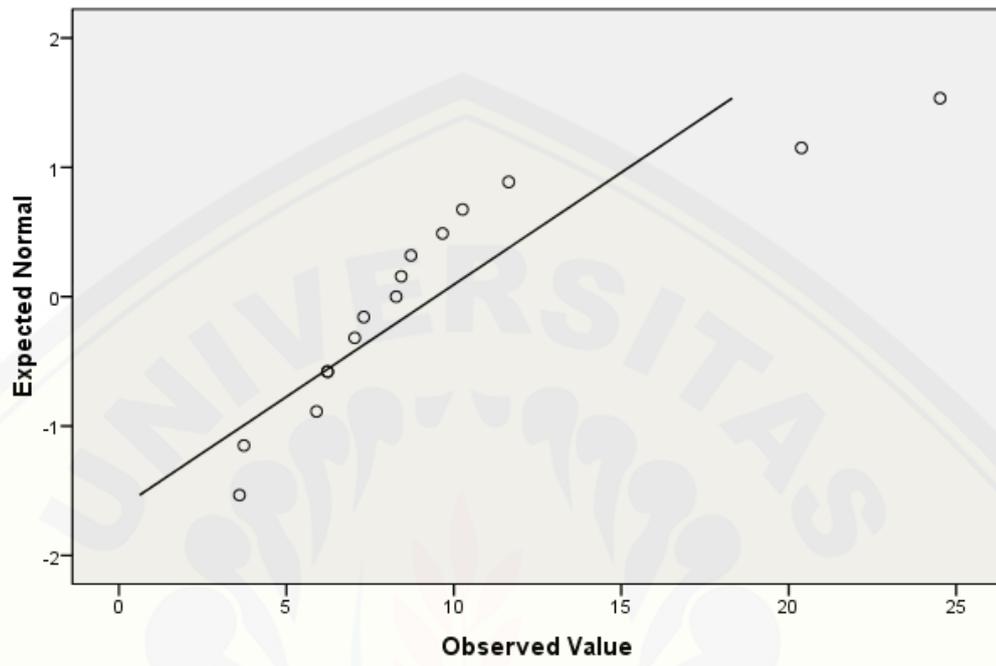
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FERITIN	.156	15	.200*	.962	15	.728
MIKROALBUMINURIA	.245	15	.016	.786	15	.002

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Normal Q-Q Plot of FERITIN

Normal Q-Q Plot of MIKROALBUMINURIA



Lampiran 4.2 Uji korelasi *Spearman* antara kadar feritin dan mikroalbuminuria

Correlations

		FERITIN	MIKROALBUMINURIA
FERITIN	Spearman Correlation	1	-.113
	Sig. (2-tailed)	-	.689
	N	15	15
MIKROALBUMINURIA	Spearman Correlation	-.113	1
	Sig. (2-tailed)	.689	-
	N	15	15

Lampiran 4.3 Tabel hasil pemeriksaan kadar feritin dan mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor di Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember

Karakteristik Sampel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	10	66,7%
Perempuan	5	33,3%
Usia		
0-2 tahun	-	-
>2-5 tahun	1	6,7%
>5-12 tahun	8	53,3%
>12-18 tahun	6	40%
Hb sebelum transfusi		
<4,0	1	6,7%
4,0-5,9	3	20%
6,0-7,9	9	60%
8,0-9,9	2	13,3%
>10,0	-	-
Pemeriksaan Fisik Abdomen		
Splénomegali	15	100%
Hepatosplenomegali	8	53,3%
Total Transfusi		
>5-10	-	-
11-15	-	-
>15-20	15	100%
Terapi Kelasi		
Deferipron	2	13,3%
Deferoksamin	-	-
Deferasirox	13	86,7%
Total	15	100%

(Sumber: data sekunder terolah)