



**HUBUNGAN KADAR SERUM FERITIN DENGAN PROFIL LIPID 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

**Sabrina Nur Faizah**  
**NIM 152010101116**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2019**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah, anugerah, kemudahan kepada saya;
2. Nabi Muhammad SAW sebagai junjungan dan tauladan;
3. Orang tua saya tercinta, Bapak Tri Harijanto Adji Noegroho dan Ibu Indah Amalia yang selalu memberikan bimbingan, kasih sayang, dan doa tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
4. Adik saya Nurul Firdausy yang selalu memberikan saya semangat;
5. Para guru-guru sejak taman kanak-kanak hingga perhuruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan manusia yang berilmu dan bertakwa;
6. Keluarga besar angkatan 2015 Coccyx Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
7. Keluarga besar *Center for Indonesian Medical Students' Activities* Universitas Jember;
8. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

**MOTTO**

“Sesungguhnya Allah bersama orang-orang yang sabar.”

(Q.S Al-Baqarah: 153)\*)



---

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

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Sabrina Nur Faizah

NIM : 152010101116

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid 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 saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 30 Januari 2019

Yang menyatakan,

Sabrina Nur Faizah  
NIM 152010101116

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN KADAR SERUM FERITIN DENGAN PROFIL LIPID PADA  
PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

Oleh

Sabrina Nur Faizah  
NIM 152010101116

Pembimbing :

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

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “ Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember” karya Sabrina Nur Faizah telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 30 Januari 2019;

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

**Tim Penguji:**

Ketua,

Anggota I,

dr. Erfan Efendi, Sp.An  
NIP. 19680328 199903 1 001

dr. Inke Kusumastuti, M.Biomed, Sp.KJ  
NIP. 760018039

Anggota II,

Anggota III,

dr. Rini Riyanti, Sp. PK  
NIP. 19710328 199903 2 001

dr. Ayu Munawaroh Aziz, M. Biomed  
NIP. 19890312 201404 2002

Mengesahkan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

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

## RINGKASAN

**Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember;** Sabrina Nur Faizah, 152010101116; 2018; 92 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Transfusi secara terus menerus (hipertransfusi) pada pasien talasemia beta mayor menyebabkan *iron overload* dapat diukur dengan peningkatan kadar feritin (Bakta, 2006). Hati adalah organ penyimpanan besi utama dalam tubuh, menyimpan 70% dari total besi yang berada dalam tubuh (Angulo dkk, 2008). Kelebihan besi terjadi di sel hepatosit dan retikuloendotelial. Kelainan nilai profil lipid dapat diambil sebagai bukti tidak langsung dari besi yang berlebihan dalam hati (Suman dkk., 2017).

Penelitian ini merupakan penelitian analitik 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*.

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 profil lipid didapatkan dari hasil pemeriksaan yang dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Hasil penelitian dianalisis dengan uji korelasi Spearman dengan  $p=0,05$  menunjukkan terdapat korelasi yang signifikan antara kadar serum feritin dengan HDL pasien talasemia beta mayor dengan kekuatan korelasi sedang ( $p=0,044$ ;  $r=-0,527$ ), tetapi tidak ada hubungan bermakna antara kadar serum feritin dengan kolesterol total ( $p=0,388$ ;  $r=0,240$ ), trigliserid ( $p=0,752$ ;  $r=0,89$ ), dan LDL ( $p=0,296$ ;  $r=0,289$ ) pasien talasemia beta mayor.

## SUMMARY

**Correlation between Ferritin Serum Level and Lipid Profile in Major Beta Thalassemia Patients in Hospitals in Jember;** Sabrina Nur Faizah, 152010101116; 2018; 92 pages; Faculty of Medicine, University of Jember.

Continuous transfusion (hypertransfusion) in major beta thalassemia patients causes iron overload to be measured by increasing ferritin levels (Bakta, 2006). The liver is the main iron storage organ in the body, storing 70% of the total iron in the body (Angulo et al, 2008). Excess iron occurs in hepatocyte and reticuloendothelial cells. Abnormalities of lipid profile values can be taken as indirect evidence of excessive iron in the liver (Suman et al., 2017).

This study was an observational analytic study with a cross sectional research design. The study was conducted at the RSD dr. Soebandi and Rumah Sakit Jember Klinik. The population of this study was all patients diagnosed with major beta thalassemia in Poli Anak aged 1-18 years RSD dr. Soebandi and Rumah Sakit Jember Klinik and sampling in this study using the total sampling method.

This study involved 15 samples of beta major thalassemia patients who routinely underwent transfusions at Poli Anak RSD dr. Soebandi and Rumah Sakit Jember Klinik. Data on serum ferritin levels were obtained from the patient's medical record data and lipid profile data were obtained from the results of examinations conducted at the Laboratory of Biochemistry at the Faculty of Medicine, Universitas Jember.

The results of the study were analyzed by the Spearman correlation test with  $p=0.05$  indicating that there was a significant correlation between serum ferritin levels and HDL beta major thalassemia patients with moderate correlation strength ( $p=0,044$ ;  $r=-0,527$ ), but there was no significant relationship between levels serum ferritin with total cholesterol ( $p=0,388$ ;  $r=0,240$ ), trigliserid ( $p=0,752$ ;  $r=0,89$ ), and LDL ( $p=0,296$ ;  $r=0,289$ ) patients with beta major thalassemia.

## PRAKATA

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid 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. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
3. dr. Erfan Efendi, Sp.An selaku Dosen Penguji I dan dr. Inke Kusumastuti, M.Biomed, Sp.KJ 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, Ibu Indah Amalia dan Bapak Tri Harijanto Adji Noegroho yang tidak pernah lelah memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang, serta pengorbanan selama ini;
7. Saudara kandung tersayang, Adik Nurul Firdausy yang selalu memberikan semangat, motivasi, dan kasih sayang;

8. Sahabat seperjuangan Nimas Luthfiana Hapsari dan Faradilla Firdausa yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama mengerjakan skripsi ini;
9. Sahabat tercinta Elisa Fadia Laili, Ardhita Meily Pramesti Dewi, Kamila Rahma, Nimas Luthfiana Hapsari, Faradilla Firdausa, Ananda Dwi Retno Utami Hardinniengrum, Laras Sri Salisna, Denaneer Rahmadatu, Willda Halizha Rhani, Diana Eki Cahyani dan keluarga besar Coccyx 2015 yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama menempuh pendidikan;
10. Sahabat Iknalita Amalia dan Nur Aini Fitria atas semangat, dukungan, dan bantuan selama menempuh pendidikan;
11. 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, 30 Januari 2019

Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENYATAAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>viii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xvi</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>2</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Talasemia</b> .....	<b>4</b>
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Epidemiologi.....	4
2.1.3 Patofisiologi .....	6
2.1.4 Manifestasi Klinik.....	7
2.1.5 Diagnosis .....	8
2.1.6 Penatalaksanaan .....	9
2.1.7 Pencegahan .....	13
2.1.8 Komplikasi.....	13

2.2	Metabolisme Besi .....	15
2.3	Feritin.....	17
2.4	Metabolisme Lemak.....	19
2.5	Profil Lipid .....	21
2.6	Hubungan Kadar Feritin dengan Profil Lipid.....	25
2.7	Hubungan Kadar Feritin dengan Endotel Vaskular.....	28
2.8	Kerangka Konsep.....	29
2.9	Hipotesis Penelitian .....	30
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1	Rancangan Penelitian .....	31
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	31
3.3.1	Populasi.....	31
3.3.2	Sampel .....	31
3.3.3	Kriteria Sampel .....	32
3.3.4	Besar Sampel .....	32
3.3.5	Teknik Pengambilan Sampel .....	33
3.4	Jenis dan Sumber Data .....	33
3.5	Variabel Penelitian .....	33
3.5.1	Variabel Dependen .....	33
3.5.2	Variabel Independen .....	33
3.6	Definisi Operasional.....	34
3.6.1	Kadar Feritin .....	34
3.6.2	Profil Lipid.....	34
3.7	Instrumen Penelitian .....	35
3.7.1	Rekam Medis dan Buku Jadwal Transfusi Pasien.....	35
3.7.2	Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin.....	35
3.7.3	Alat dan Bahan Pemeriksaan Kolesterol Total .....	36
3.7.4	Alat dan Bahan Pemeriksaan Trigliserid .....	37
3.7.5	Alat dan Bahan Pemeriksaan HDL.....	38
3.8	Prosedur Pengambilan Data .....	38

3.8.1 Uji Kelayakan .....	38
3.8.2 Perizinan .....	38
3.8.3 <i>Informed Consent</i> .....	39
3.8.4 Pengambilan Data .....	39
<b>3.9 Analisis Data.....</b>	<b>42</b>
<b>3.10 Alur Penelitian .....</b>	<b>43</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian .....</b>	<b>44</b>
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	44
4.1.2 Analisis Data Univariat.....	45
4.1.3 Analisis Data Bivariat.....	47
<b>4.2 Pembahasan.....</b>	<b>51</b>
4.2.1 Karakteristik Sampel.....	51
4.2.2 Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid..	53
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>56</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>56</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>56</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>57</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>60</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
3.1 Nilai rentang normal profil lipid .....	33
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	45
4.2 Distribusi Data Feritin.....	46
4.3 Distribusi Data Profil Lipid.....	46
4.4 Hubungan Kadar Feritin dengan Kolesterol Total.....	47
4.5 Hubungan Kadar Feritin dengan Trigliserid .....	48
4.6 Hubungan Kadar Feritin dengan HDL.....	49
4.7 Hubungan Kadar Feritin dengan LDL .....	50

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Peta Sabuk Talasemia .....	5
2.2 Tampakannya Facies Cooley .....	7
2.3 Transpor besi non-heme dalam enterosit .....	16
2.4 Gambaran perjalanan besi dalam tubuh .....	17
2.5 Penyerapan besi.....	18
2.6 Metabolisme lipid .....	20
2.7 Nilai profil lipid sesuai dengan umur.....	23
2.8 Pengaruh kelebihan zat besi terhadap perkembangan penyakit hati ..	25
2.9 Pengaruh <i>iron overload</i> terhadap lipid homeostasis .....	27
2.10 Kerangka Konsep.....	28
3.1 Alur Penelitian .....	41
4.1 Grafik hubungan kadar feritin dengan kolesterol total .....	48
4.2 Grafik hubungan kadar feritin dengan trigliserid.....	49
4.3 Grafik hubungan kadar feritin dengan HDL .....	50
4.4 Grafik hubungan kadar feritin dengan LDL.....	51

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik.....	61
3.2 Rekomendasi bebas plagiasi .....	63
3.3 Surat izin penelitian BAKESBANGPOL.....	64
3.4 Surat izin penelitian RSD dr. Soebandi Jember .....	65
3.5 Surat izin penelitian Rumah Sakit Jember Klinik .....	66
3.6 Tabel rekap data umum penelitian .....	67
3.7 Lembar penjelasan kepada responden.....	69
3.8 Lembar <i>Informed Consent</i> .....	71
3.9 Tabel rekap data kadar feritin dan profil lipid .....	73
3.10 Hasil analisis menggunakan program SPSS .....	74

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Talasemia adalah suatu kelainan genetik yang ditandai oleh penurunan sintesis atau tidak terbentuknya rantai alfa atau beta dari globin (Bakta, 2006). Prevalensi talasemia tertinggi di Mediterania, Afrika, Timur Tengah, benua Asia-India, dan Asia Tenggara (Martin dan Thompson, 2013). "Sabuk talasemia" memanjang di sepanjang pantai Mediterania dan di seluruh semenanjung Arab, Turki, Iran, India, dan Asia Tenggara, terutama Thailand, Kamboja, dan China selatan (Hoffman dkk., 2008). Talasemia termasuk kelompok delapan besar penyakit katastrofik. Data dari Yayasan Talasemia Indonesia dan Perhimpunan Orangtua Penderita Talasemia Indonesia (YTI/POPTI) menyebutkan bahwa jumlah kasus penyakit ini terus meningkat sejak 2011 hingga 2015. Pada 2015 jumlah kasus ini diketahui mencapai 7.029 kasus (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Transfusi merupakan penanganan utama pada pasien talasemia beta mayor guna mempertahankan kadar hemoglobin dalam darah namun memiliki banyak risiko. Selain hal tersebut, pada pasien talasemia beta mayor, transfusi secara terus menerus (hipertransfusi) mengakibatkan produksi hiperplasia eritroid menurun. Di sisi lain hipertransfusi menyebabkan *iron overload* dan peningkatan kadar feritin (Bakta, 2006). Akumulasi dari zat besi transfusi dan zat besi yang diserap pada talasemia adalah sekitar 7 hingga 14 gram per tahun.

Hati adalah organ penyimpanan besi utama dalam tubuh, menyimpan 70% dari total besi yang berada dalam tubuh (Angulo dkk, 2008). Kelebihan besi terjadi di sel hepatosit dan retikuloendotelial. Cedera hati yang diinduksi besi ditandai dengan perkembangan fibrosis dan berakhir dengan sirosis. Kerusakan hati pada talasemia merupakan penyebab utama rendahnya kadar serum kolesterol total, *high density lipoprotein* (HDL) dan *low density lipoproteins* (LDL). Kelainan nilai profil lipid dapat diambil sebagai bukti tidak langsung dari besi yang berlebihan dalam hati (Suman dkk., 2017).

Profil lipid merupakan pemeriksaan yang bertujuan untuk memperkirakan kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida dalam darah. Kadar kolesterol total dapat digunakan untuk menilai risiko seseorang terkena penyakit jantung. Namun, komponen lain juga berperan dalam interpretasi total kolesterol seperti LDL, HDL, dan VLDL juga penting dalam mengukur risiko. Pemeriksaan ini digunakan untuk mengidentifikasi hiperlipidemia (berbagai gangguan kadar kolesterol dan trigliserida), banyak bentuk yang diakui faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular bahkan pankreatitis (Priyadharshini, 2006).

Anak-anak dengan talasemia beta mayor berisiko mengalami aterosklerosis dini karena dislipidemia. Profil lipid abnormal, termasuk kolesterol total rendah, *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) rendah, dan trigliserida tinggi, telah lama diamati pada pasien talasemia beta. Telah tercatat bahwa sirkulasi LDL-C pada pasien talasemia menunjukkan stres oksidatif. Produksi radikal bebas meningkat pada pasien dengan kelebihan zat besi. Pasien yang kelebihan zat besi memiliki peningkatan kadar plasma reaktan asam thiobarbituric dan peningkatan kadar protein aldehid pada hati, yang menunjukkan peroksidasi lipid (Ragab dkk, 2014).

Berdasarkan dari latar belakang diatas, maka peneliti mengambil judul penelitian “Hubungan Antara Kadar Feritin dengan Profil Lipid 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 kadar serum feritin dengan profil lipid pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit di Jember?”.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara kadar feritin dengan profil lipid 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 penelitian selanjutnya.
- b. Bagi Pelayanan Kesehatan, sebagai referensi untuk pencegahan dan penatalaksanaan kerusakan organ pada pasien talasemia beta mayor.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Talasemia

#### 2.1.1 Definisi

Talasemia adalah berasal dari bahasa Yunani, yang terdiri dari 2 kata, yaitu *thalassa* yang berarti laut dan *haima* yang berarti darah (Galanello and Origa 2010). Istilah ini sekarang digunakan untuk merujuk pada kelainan bawaan dalam biosintesis rantai globin (Porwit dkk., 2011). Talasemia adalah suatu kelainan genetik yang sangat beraneka ragam yang ditandai oleh penurunan sintesis rantai  $\alpha$  atau  $\beta$  dari globin (Suman dkk., 2006). Sindrom klinis yang terkait dengan talasemia muncul akibat dari gabungan dari produksi hemoglobin yang tidak memadai dan akumulasi yang tidak seimbang dari subunit globin (Porwit dkk., 2011). Terdapat 2 tipe utama talasemia, yaitu :

1. Talasemia  $\alpha$ , dimana terjadi penurunan sintesis rantai  $\alpha$
2. Talasemia  $\beta$ , dimana terjadi penurunan sintesis rantai  $\beta$  (Suman dkk., 2006).

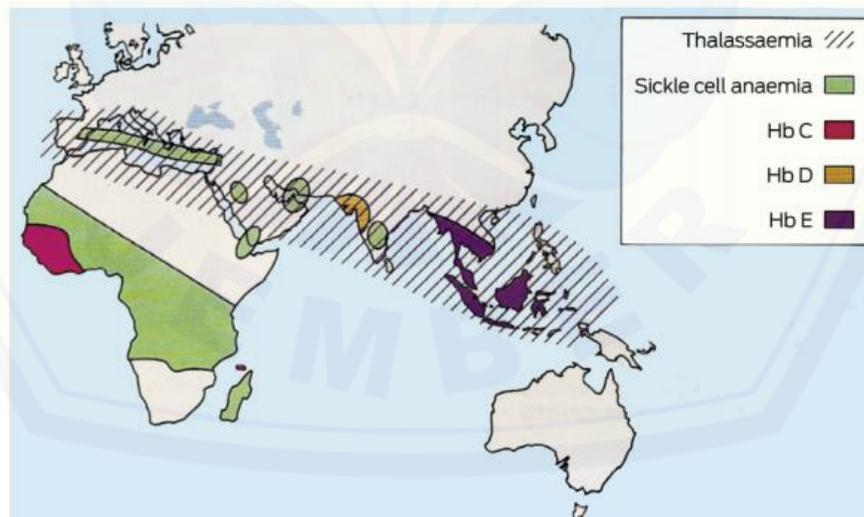
Talasemia  $\beta$  adalah sekelompok gangguan darah hereditas yang ditandai oleh sintesis rantai globin  $\beta$  yang berkurang atau tidak ada, sehingga mengurangi Hb dalam sel darah merah (RBC), penurunan produksi RBC dan anemia. Talasemia  $\beta$  mencakup tiga bentuk utama: Talasemia Mayor, bervariasi disebut sebagai "Anemia Cooley" dan "Anemia Mediterania", Talasemia Intermedia dan Talasemia Minor juga disebut "carier talasemia  $\beta$ ", "sifat  $\beta$ -talasemia" atau " $\beta$  heterozigot talasemia" (Galanello dan Origa, 2010).

#### 2.1.2 Epidemiologi

Talasemia merupakan salah satu jenis anemia hemolitik, terjadi karena gangguan sintesis satu atau lebih rantai globin yang diturunkan (Amelia dkk., 2014). Gangguan hemoglobin yang diwariskan (gangguan sel sabit dan talasemia) pada awalnya merupakan karakteristik dari daerah tropis dan subtropis, seperti daerah Mediterania, Timur Tengah, Transkaukasus, Asia Tengah, dan India, tetapi sekarang umum di seluruh dunia karena migrasi, seperti di Eropa Utara, Amerika

Tengah Utara dan Selatan, dan Australia (Cao dan Kan, 2013). "Sabuk talasemia" memanjang di sepanjang pantai Mediterania dan di seluruh semenanjung Arab, Turki, Iran, India, dan Asia Tenggara, terutama Thailand, Kamboja, dan China selatan (Hoffman dkk., 2009).

Hampir 70.000 bayi lahir dengan  $\beta$ -talasemia di seluruh dunia setiap tahun dan 270 juta orang adalah pembawa hemoglobinopati (Shahid, 2016). Menurut Riskesdas 2007, 8 provinsi dengan prevalensi lebih tinggi dari prevalensi nasional, antara lain Provinsi Aceh (13,4), DKI Jakarta (12,3), Sumatera Selatan (5,4), Gorontalo (3,1), Kepulauan Riau (3,0), Nusa Tenggara Barat (2,6), Maluku (1,9), dan Papua Barat (2,2). Berdasarkan data YTI dan POPTI tahun 2014, dari hasil skrining pada masyarakat umum dari tahun 2008-2017, didapatkan pembawa sifat sebanyak 699 orang (5,8%) dari 12.038 orang yang diperiksa; sedangkan hasil skrining pada keluarga Talasemia tahun 2009-2017 didapatkan sebanyak 1.184 orang (28,61%) dari 4.137 orang. Berdasarkan data RSCM, sampai dengan bulan Oktober 2016 terdapat 9.131 pasien talasemia yang terdaftar di seluruh Indonesia (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).



Gambar 2.1 Peta Sabuk Talasemia (Sumber: Tan dan Kidson-Gerber, 2016).

### 2.1.3 Patofisiologi

Sekitar 98% protein dalam sitoplasma sel darah merah yang bersirkulasi adalah hemoglobin. pada sel darah merah orang dewasa normal, hemoglobin A (Hb A atau  $\alpha_2\beta_2$ ) menyusun 97% total hemoglobin, sisa 3% tersusun atas hemoglobin A<sub>2</sub> (Hb A<sub>2</sub> atau  $\alpha_2\delta_2$ ) dan hemoglobin fetus (Hb F atau  $\alpha_2\gamma_2$ ) kurang dari 1 persen (Isselbacher, 2015).

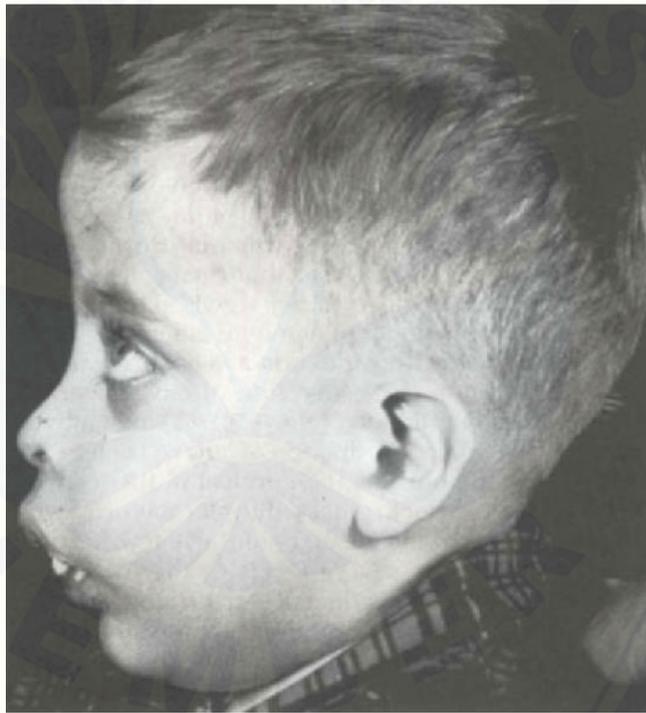
$\beta$ -talasemia adalah kelainan genetik dari sintesis hemoglobin yang ditandai oleh defisiensi ( $\beta^+$ ) atau absen ( $\beta^0$ ) sintesis dari subunit  $\beta$  globin dari molekul hemoglobin (Nienhuis dan Nathan, 2012). Jumlah tereduksi ( $\beta^+$ ) atau ketiadaan ( $\beta^0$ ) rantai  $\beta$  globin menghasilkan kelebihan relatif rantai globin tak terikat yang mengendap di prekursor eritroid dalam sumsum tulang, yang menyebabkan kematian dini sel darah merah dan karena itu menyebabkan eritropoiesis yang terjadi berjalan tidak efektif (Galanello dan Origa, 2010).

$\beta$ -talasemia terjadi akibat mutasi pada gen  $\beta$  globin yang terletak pada kromosom 11 (Galanello dan Origa, 2010). Bentuk  $\beta$ -talasemia muncul dari mutasi yang mempengaruhi setiap langkah di jalur ekspresi gen globin: transkripsi, pemrosesan prekursor mRNA, translasi mRNA matang, dan integritas posttranslational rantai  $\beta$ -polipeptida. Lebih dari 200 mutasi menyebabkan  $\beta$ -talasemia. Telah dipastikan bahwa lima atau enam mutasi biasanya mencakup lebih dari 90% kasus  $\beta$ -talasemia pada kelompok etnis atau wilayah geografis tertentu (Hoffman dkk., 2009).

Hemolisis perifer yang berkontribusi terhadap anemia kurang menonjol pada talasemia mayor dibandingkan pada talasemia intermedia, dan terjadi ketika rantai globin alfa yang tidak dapat larut menginduksi kerusakan membran pada eritrosit perifer. Anemia menstimulasi produksi eritropoietin dengan perluasan intensif dari sumsum tulang (hingga 25-30 kali normal), yang pada gilirannya menyebabkan kelainan bentuk tulang yang khas. Anemia yang berkepanjangan dan berat dan peningkatan laju eritropoiesis juga menyebabkan hepatosplenomegali dan eritropoiesis ekstramedular (Hoffman dkk., 2009).

#### 2.1.4 Manifestasi Klinik

Penampakan klinis talasemia beta mayor terjadi antara 6 dan 24 bulan. Bayi yang terdiagnosis mengalami gagal tumbuh dan menjadi semakin pucat. Masalah pencernaan, diare, iritabilitas, serangan demam berulang, dan pembesaran progresif perut yang dapat disebabkan oleh pembesaran limpa dan pembesaran hati. Perubahan skeletal mencakup kelainan bentuk pada tulang panjang tungkai dan perubahan kraniofasial yang khas (*bossing* tengkorak, eminensia malar yang menonjol, depresi pada jembatan hidung, kecenderungan kemiringan mongoloid mata, dan hipertrofi maxillae, yang cenderung untuk mengekspos gigi atas) (Galanello dan Origa, 2010).



Gambar 2.2 Tampilan Facies Cooley (Sumber: Chapin dan Giardina, 2018).

### 2.1.5 Diagnosis

Ada beberapa cara untuk menegakkan diagnosis talasemia :

#### a. Anamnesis

Penting untuk menanyakan beberapa hal berikut saat anamnesis :

- 1) Pucat kronik; usia awal terjadinya pucat perlu ditanyakan.  
Pada talasemia  $\beta$  usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih tua.
- 2) Riwayat transfusi berulang; anemia pada talasemia mayor memerlukan transfusi berkala.
- 3) Riwayat keluarga dengan talasemia dan transfusi berulang.
- 4) Perut buncit; perut tampak buncit karena adanya hepatosplenomegali.
- 5) Etnis dan suku tertentu; angka kejadian talasemia lebih tinggi pada ras Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara. Talasemia paling banyak di Indonesia ditemukan di Palembang 9%, Jawa 6-8%, dan Makasar 8%.
- 6) Riwayat tumbuh kembang dan pubertas terlambat (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

#### b. Pemeriksaan Fisik

Talasemia mayor biasanya dicurigai pada anak kurang dari dua tahun dengan anemia mikrositik berat. Hasil pemeriksaan fisik pasien talasemia mayor ditemukan adanya tanda retardasi pertumbuhan, pucat, ikterus, kelemahan otot, genu valgum, hepatosplenomegali, ulkus tungkai, perkembangan massa dari hematopoiesis ekstramedular, dan perubahan skeletal yang dihasilkan dari perluasan sumsum tulang (Galanello dan Origa, 2010).

#### c. Pemeriksaan Laboratorium

Indeks sel darah merah menunjukkan anemia mikrositik. Talasemia mayor ditandai dengan penurunan kadar Hb ( $<7$  g/dl), *mean corpuscular volume* (MCV)  $>50<70$  fl dan *mean corpuscular Hb* (MCH)  $>12<20$  pg. Anemia talasemia mayor ditandai oleh hipokromia berat dan mikrositosis. Tingkat hemoglobin menurun

secara progresif selama bulan-bulan pertama kehidupan. Ketika anak menjadi bergejala, kadar hemoglobin mungkin serendah 3 hingga 4 g/dL (Galanello dan Origa, 2010).

Pada interpretasi apusan darah tepi, morfologi RBC khas dalam penyakit talasemia menunjukkan mikrositosis, hipokromia, anisositosis jelas (variasi dalam ukuran sel), dan poikilositosis (variasi bentuk) (Viprakasit dan Ekwattanakit, 2018). Morfologi sel darah merah sangat abnormal, dengan banyak mikrosit, poikilosit, sel-sel air mata, dan sel target. Temuan yang khas adalah adanya sel-sel hipokromik, keriput dan terlipat (*leptocytes*) yang mengandung tubuh inklusi yang tidak teratur dari rantai  $\alpha$ -globin yang diendapkan (Galanello dan Origa, 2010).

Analisis Hb adalah evaluasi laboratorium penting untuk memberikan identifikasi dugaan dan diagnosis talasemia (Viprakasit dan Ekwattanakit, 2018). Pola Hb pada  $\beta$ -talasemia bervariasi menurut jenis  $\beta$ -talasemia. Pada  $\beta^0$  talasemia, homozigot HbA tidak ada dan HbF merupakan 92-95% dari total Hb. Dalam  $\beta^+$  talasemia homozigot dan  $\beta^+/\beta^0$  senyawa genetik HbA adalah antara 10 dan 30% dan HbF antara 70-90%. HbA<sub>2</sub> adalah variabel dalam  $\beta$  talasemia homozigot dan itu ditingkatkan dalam  $\beta$  talasemia minor (Galanello dan Origa, 2010).

#### 2.1.6 Penatalaksanaan

##### a. Transfusi darah

Tujuan terapi transfusi adalah koreksi anemia, penekanan eritropoiesis dan penghambatan penyerapan zat besi gastrointestinal, yang terjadi pada pasien yang ditransfusikan sebagai konsekuensi dari peningkatan, meskipun eritropoiesis yang tidak efektif. Keputusan untuk memulai transfusi pada pasien dengan diagnosis dikonfirmasi talasemia harus didasarkan pada adanya anemia berat (Hb <7 g/dL selama lebih dari dua minggu, tidak termasuk penyebab penyerta lainnya seperti infeksi). Pada pasien dengan Hb >7 g/dL, faktor-faktor lain harus dipertimbangkan, termasuk perubahan wajah, pertumbuhan yang buruk, bukti ekspansi tulang dan peningkatan splenomegali (Galanello dan Origa, 2010).

Frekuensi transfusi biasanya setiap dua sampai empat minggu. Jumlah darah yang akan ditransfusikan tergantung pada beberapa faktor termasuk berat

pasien, target peningkatan kadar Hb dan hematokrit unit darah. Secara umum, jumlah transfusi sel darah merah tidak boleh melebihi 15 hingga 20 ml/kg/hari, diinfuskan pada tingkat maksimum 5 ml/kg/jam, untuk menghindari peningkatan volume darah yang cepat. Meskipun transfusi sel darah merah adalah penyelamat hidup bagi pasien dengan talasemia, transfusi sel darah merah bertanggung jawab untuk serangkaian komplikasi dan mengekspos pasien ke berbagai risiko (Hoffman dkk., 2009).

#### b. Terapi Medikamentosa

Setiap unit *packed red cell* yang dikemas mengandung sekitar 200 hingga 250 mg zat besi. Berdasarkan kebutuhan darah yang biasa pada pasien dengan talasemia mayor, tingkat akumulasi besi transfusi adalah sekitar 0,30 hingga 0,60 mg/kg/hari. Manusia tidak memiliki mekanisme fisiologis untuk menginduksi ekskresi besi berlebih yang signifikan (Hoffman dkk., 2009). Pengukuran serum feritin merupakan metode yang diandalkan dan termudah untuk mengevaluasi kelebihan zat besi dan efektivitas terapi kelasi. Pasien harus memulai pengobatan kelasi besi setelah mereka memiliki 10-20 transfusi atau ketika kadar feritin naik di atas 1000 ng/ml (Galanello dan Origa, 2010).

Terdapat tiga kelas umum kelator: hexadentate (deferroxamine), bidentate (deferiprone), dan tridentate (deferasirox). Hanya satu molekul heksadesat yang diperlukan untuk mengikat satu atom besi sedangkan tiga molekul kator besi bidentat mengikat satu atom besi dan dua molekul kelator tridentat diperlukan untuk mengikat satu atom besi yang paling relevan yang terkait dengan terapi transfusi (Hoffman dkk., 2009).

Terdapat 3 obat kelasi besi yang sering digunakan pada pasien talasemia, yaitu :

##### 1. Deferoxamine

Obat pertama yang tersedia untuk pengobatan kelebihan zat besi adalah deferroxamine (DFO) (Galanello dan Origa, 2010). Deferoxamine mesylate (Desferal, DFO) adalah siderophore heksadentat alami yang diisolasi dari kultur *Streptomyces pilosus* yang diperkenalkan pada tahun 1960. Deferoxamine

memiliki berat molekul tinggi sekitar 600, diserap dengan buruk oleh saluran pencernaan, dan cepat dikeluarkan dari plasma (Hoffman dkk., 2009). Sehingga deferoxamine tidak diserap secara oral dan dengan demikian membutuhkan pemberian parenteral. Deferoxamine biasanya diberikan melalui infus subkutan 8-hingga 12 jam setiap malam, 5-7 malam dalam seminggu. Dosis rata-rata adalah 20-40 mg/kg berat badan untuk anak-anak dan 30-50 mg/kg berat badan untuk orang dewasa (Galanello dan Origa, 2010).

Deferoxamine memiliki waktu paruh yang relatif singkat 8 hingga 10 menit, yang memerlukan pemberian parenteral intravena atau subkutan. Hanya satu molekul heksadesat yang diperlukan untuk mengikat satu atom besi. Deferoxamine sangat spesifik untuk zat besi dan berhubungan dengan toksisitas yang relatif rendah. Deferoxamine masuk ke dalam sel, mengkelasi besi dan muncul dalam serum dan empedu sebagai produk kelat besi, ferroxamine. Deferoxamine mengkelasi iron dilepaskan oleh sistem retikuloendotelial setelah katabolisme sel darah merah senescent dan diekskresikan dalam urin. Deferoxamine tidak terikat diserap oleh sel parenkim hati dan besi berkelat dari kolam intraselular yang diekskresikan dalam empedu. Kira-kira setengah hingga dua pertiga dari besi yang diekskresikan sebagai respons terhadap deferoxamine berada di dalam tinja, dengan sisanya dalam urin (Hoffman dkk., 2009).

## 2. Deferiprone

Deferiprone adalah zat pengikat besi dalam bentuk tablet oral yang kemanjurannya telah terbukti setara dengan deferoxamine (Won dkk, 2010). Deferiprone diserap oleh saluran gastrointestinal, memiliki waktu paruh plasma sekitar 90 menit (2-3 jam). Besi yang diekskresikan sekitar 25 mg per hari pada pasien *transfusion-dependent* yang menerima dosis standar 75 mg/kg/hari. Obat ini cepat diekskresikan dari tubuh dengan waktu paruh sekitar 2 jam karena biotransformasi hati (Galanello, 2007). Besi yang telah terkelasi diekskresikan terutama di urin (90%) dan jauh lebih sedikit di tinja (10%) (Hoffman dkk., 2009).

Pada beberapa pasien zat besi terus terakumulasi selama terapi jangka panjang dengan dosis deferiprone ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa deferiprone saja atau dalam kombinasi dengan deferoxamine mungkin lebih efektif daripada deferoxamine dalam menghilangkan besi dari jantung, meningkatkan fungsi jantung, dan mencegah penyakit jantung yang disebabkan oleh zat besi (Hoffman dkk., 2009).

### 3. Deferasirox

Deferasirox adalah senyawa tridentat, di mana dua molekul deferasirox diperlukan untuk ikat satu atom besi. Ini memiliki afinitas tinggi untuk besi dan afinitas yang jauh lebih rendah untuk tembaga dan seng. Deferasirox adalah bio oral yang tersedia dengan berat molekul rendah 373 dan diserap oleh saluran gastrointestinal. Obat ini memiliki paruh plasma tergantung dosis 12 sampai 18 jam yang memungkinkan untuk pemberian oral sekali sehari setelah berpuasa pada perut kosong. Deferasirox diberikan sebagai suspensi dalam air atau apel atau jus jeruk. Ekskresi besi sebagai tanggapan terhadap deferasirox sebagian besar berada di tinja (90%) dan jauh lebih sedikit dalam urin (10%) (Hoffman dkk., 2009).

Dosis awal deferasirox yang direkomendasikan untuk kebanyakan pasien adalah 20 mg/kg/hari, meskipun ini dapat dimodifikasi menjadi 10 atau 30 mg/kg/hari tergantung pada jumlah transfusi yang diterima oleh pasien dan apakah tujuan terapeutiknya menurun atau menjaga kadar besi tubuh (Galanello dan Origa, 2010).

#### c. Transplantasi sel induk hematopoietik

Transplantasi pertama dari sel induk hematopoietik alogenetik yang berasal dari sumsum tulang donor saudara kembar HLA yang dilaporkan pada tahun 1982 (Hoffman, 2009). Transplantasi sumsum tulang tetap satu-satunya obat definitif saat ini tersedia untuk pasien dengan talasemia. Hasil dari BMT berhubungan dengan kondisi klinis pra-transplantasi, khususnya keberadaan hepatomegali,

tingkat fibrosis hati, riwayat kelasi reguler dan karenanya beratnya akumulasi zat besi. Pada pasien tanpa faktor risiko di atas, transplantasi sel induk dari saudara yang identik HLA memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit lebih dari 90% (Galanello dan Origa, 2010).

#### 2.1.7 Pencegahan

Negara-negara dengan insidensi talasemia yang tinggi, sangat penting untuk menawarkan konseling genetik prospektif dan untuk memperingatkan carrier talasemia tentang risiko perkawinan campuran (Marengo-Rowe, 2007). Program pencegahan komprehensif melibatkan deteksi *carrier*, diagnostik molekuler, konseling genetik, dan diagnosis prenatal. Diagnosis prenatal dilakukan untuk pasangan berisiko, dengan mendapatkan bahan janin dengan pengambilan sampel *chorionic villus* pada trimester pertama dan oleh amniosentesis atau kordosentesis pada trimester kedua (Galanello dan Origa, 2010).

#### 2.1.8 Komplikasi

Kelebihan zat besi adalah komplikasi atau efek klinis dari kelebihan zat besi pada pasien dengan talasemia mayor tergantung pada jumlah dan lamanya akumulasi besi yang berlebihan. Transfusi hemosiderosis adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas lanjut pada pasien dengan talasemia mayor. Berbagai strategi untuk mengurangi tingkat pemuatan besi transfusi telah termasuk memodifikasi tingkat hemoglobin pretransfusi, menyesuaikan interval antara transfusi dan splenektomi serta dengan metode untuk meningkatkan laju penghilangan zat besi melalui terapi kelasi (Hoffman dkk., 2009).

Masalah jantung sering terjadi selama hidup pasien, dan gagal jantung dan aritmia bertanggung jawab untuk lebih dari 70% dari semua kematian. Penyakit hati sering terjadi pada pasien dengan talasemia, baik karena organ merupakan tempat utama penumpukan besi dan karena tingginya prevalensi infeksi yang ditularkan melalui darah dengan virus hepatotropik. Secara keseluruhan, 0,3-5,7% pasien talasemia adalah antigen permukaan hepatitis B-positif. Besi hati yang

berlebihan adalah penyebab fibrosis dan sirosis, terutama ketika dikaitkan dengan infeksi HCV. Prevalensi sirosis pada pasien talasemia berkisar 10 hingga 20%. Sirosis adalah faktor risiko untuk pengembangan kanker hati (HCC) dan merupakan penyebab utama gagal hati. Batu empedu telah dilaporkan pada pasien dengan talasemia. Sebuah penelitian menemukan prevalensi 30% pada 858 pasien dengan major talasemia yang bergantung pada transfusi yang diselidiki oleh ultrasound perut (Borgna-pignatti dkk., 2017).

Osteoporosis sering terjadi pada pasien dengan talasemia, yang mencerminkan ekspansi sumsum, defisiensi endokrin, keracunan besi, dan potensi toksisitas kelator. Penipisan kortikal dan fraktur subklinis serta fraktur klinis yang bermasalah dapat terjadi, yang terakhir dengan trauma minimal. Keadaan hiperkoagulasi, yang meningkatkan risiko tromboemboli, juga telah dijelaskan pada pasien dengan talasemia sekunder (Nienhuis dan Nathan, 2012).

Deposisi besi dan kerusakan struktural pada pankreas, pituitari, paratiroid, kelenjar tiroid dan adrenal dan ke gonad telah ditunjukkan secara histologis dan oleh MRI. Hipogonadisme adalah komplikasi endokrin yang paling sering pada pasien dengan talasemia mayor. Gambaran klinis hipogonadisme berkisar dari ketiadaan total perkembangan seksual sampai pubertas yang ditangkap, dengan perkembangan pubertas umumnya pada tahap Tanner 3, amenore primer pada wanita dan volume testis kurang dari 6-8 ml pada pria. Hipotiroidisme adalah gangguan endokrin kedua yang paling umum. setelah hipogonadisme. Telah dilaporkan dalam persentase variabel hingga 24%, sama pada pria dan wanita, dengan sekitar sepertiga dari pasien memiliki bentuk yang jelas. Hipoparatiroidisme telah dilaporkan mempengaruhi 3-20% pasien (Borgna-pignatti dkk., 2017).

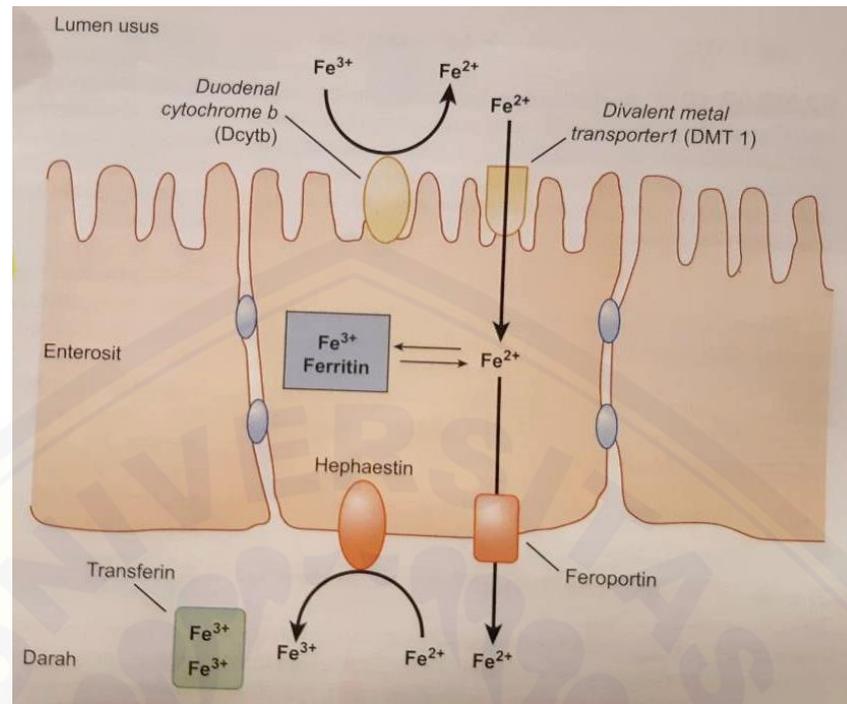
Pertumbuhan terhambat sering terjadi pada pasien talasemia. Banyak faktor telah terlibat di masa lalu untuk menjelaskan perawakan pendek pada pasien ini, termasuk anemia kronis, hipersplenisme dan defisiensi folat. Pola pertumbuhan pasien dengan talasemia mayor ditandai dengan pertumbuhan normal selama masa kanak-kanak, penurunan kecepatan pertumbuhan sekitar usia 10 tahun, kegagalan pertumbuhan menjadi lebih jelas pada usia yang diharapkan

pubertas sebagai akibat dari pertumbuhan pubertas yang lambat atau tidak ada. Perubahan pigmen retina dan potensi electroretinographic yang abnormal telah terdeteksi pada pasien talasemia dan telah dikaitkan dengan kelebihan zat besi (Borgna-pignatti dkk., 2017).

## **2.2 Metabolisme Besi**

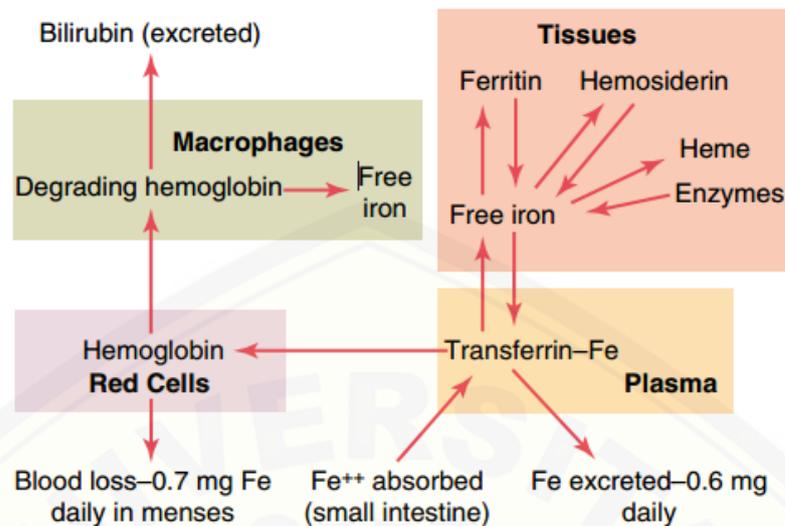
Besi penting bagi tubuh manusia karena keberadaannya dalam banyak hemoprotein, seperti hemoglobin, mioglobin, dan sitokrom (Murray, 2014). Hemoglobin berfungsi mengangkut oksigen dari paru ke jaringan dan mengangkut karbondioksida ke arah yang berlawanan (Isselbacher, 2015).

Penyerapan besi adalah hasil dari mekanisme kompleks yang terjadi di permukaan usus, terutama di duodenum dan jejunum proksimal (Waldvogel-Abramowski, 2014). Tubuh tidak memiliki cara yang efektif untuk mengeluarkan zat besi dan dengan demikian pengaturan penyerapan zat besi dari duodenum memainkan peran penting dalam homeostasis besi dalam tubuh. Tubuh menyerap 1 hingga 2 mg zat besi sehari dan ini diimbangi dengan kehilangan melalui sel mukosa usus yang terkelupas, menstruasi dan kehilangan darah lainnya (Siah dkk., 2006). Penyerapan besi ke dalam darah melibatkan dua langkah utama: (1) penyerapan besi dari lumen ke dalam sel epitel usus halus dan (2) penyerapan besi dari sel epitel ke dalam darah (Sherwood, 2014). Dalam tubuh manusia total penyimpanan besi dipertahankan biasanya dalam kisaran 200-1500 mg. Pada pria, konsentrasi normal zat besi dalam kolam penyimpanan adalah 13 mg/kg dan pada wanita 5 mg/kg (Mariani, 2009).



Gambar 2.3 Transpor besi non-heme dalam enterosit  
(Sumber: Murray, 2014).

Besi anorganik dari makanan yang berada dalam bentuk feri ( $Fe^{3+}$ ) direduksi menjadi bentuk fero ( $Fe^{2+}$ ) oleh *duodenal cytochrome b* (Dcytb). Pemindahan besi melewati membran apikal enterosit dilakukan oleh *divalent metal transporter 1* (DMT1). Setelah berada dalam eritrosit, besi disimpan sebagai feritin atau ditransfer ke dalam darah oleh ferroportin atau iron-regulated protein 1 (IREG1). Proses ini berlangsung dengan adanya hephaestin, feroksidase yang mengandung tembaga yang mengoksidase  $Fe^{2+}$  menjadi  $Fe^{3+}$ . Besi diangkut dalam plasma dalam bentuk  $Fe^{3+}$  oleh transferrin. (Murray, 2014). Besi yang tidak segera dibutuhkan akan tetap tersimpan didalam bentuk granular yang disebut feritin, yang tidak diserap ke dalam darah.



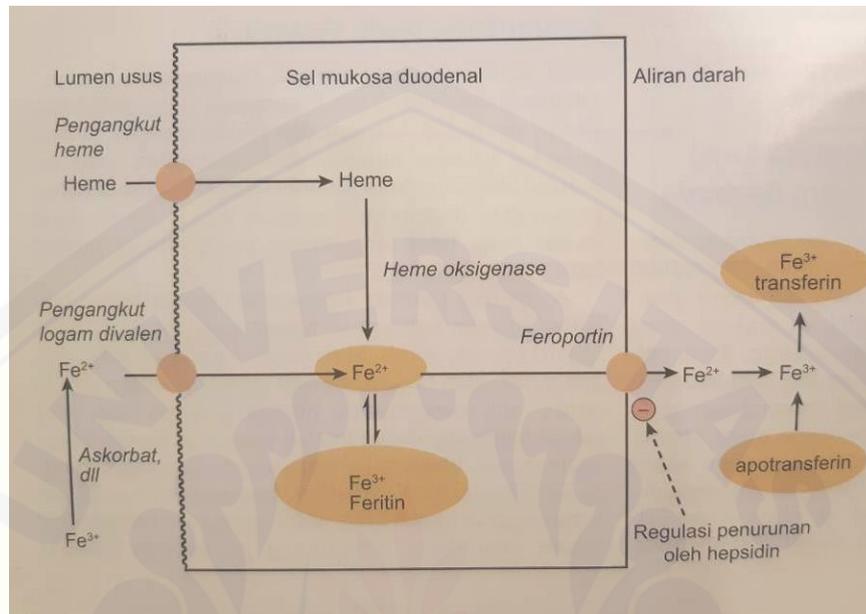
Gambar 2.4 Gambaran perjalanan besi dalam tubuh  
(Sumber: Hall, 2006)

Sintesis *transferrin receptor 1* (TfR1) dan feritin berkaitan timbal-balik dengan kandungan kandungan besi intrasel. Feritin disintesis untuk menyimpan besi dan sintesis TfR1 dihambat saat kadar besi tinggi. Sebaliknya, saat kadar besi rendah, feritin tidak disintesis dan TfR1 disintesis untuk memicu penyerapan besi dari transferin dalam darah (Murray, 2014). Besi yang disimpan sebagai feritin akan keluar melalui tinja dalam tiga hari karena sel-sel epitel yang mengandung granula ini terlepas selama regenerasi mukosa. Besi dalam jumlah besar di tinja menyebabkan tinja berwarna gelap (Sherwood, 2011).

### 2.3 Feritin

Feritin merupakan suatu protein pengikat besi, mencegah besi terionisasi ( $\text{Fe}^{2+}$ ) mencapai kadar toksik di dalam sel. Kelebihan zat besi disimpan dalam tubuh sebagai feritin atau hemosiderin. Feritin memiliki massa molekul sekitar 440 kDa. Feritin terdiri dari 24 subunit, yang mengelilingi 3000-4500 atom feri. subunitnya bisa berupa tipe H (*heavy*, berat), atau tipe L (*light*, ringan). Subunit H memiliki aktivitas feroksidase yang dibutuhkan untuk memuat besi pada feritin.

fungsi subunit L belum jelas diketahui, tetapi diperkirakan berperan nukleasi (pengintian) dan stabilitas (Murray, 2014).



Gambar 2.5 Penyerapan besi (Sumber: Murray, 2014).

Zat besi dalam feritin ditutupi dalam selubung proferitin, apoferitin, yang dapat mengikat Fe<sup>2+</sup> dan mengoksidasinya menjadi Fe<sup>3+</sup> yang disimpan dalam inti besi (Isselbacher, 2015). Pada kondisi normal, feritin menyimpan kelebihan besi dalam berbagai jaringan dan membentuk sekitar 1 gr kandungan besi tubuh total (Murray, 2014). Tubuh manusia menyimpan zat besi dalam bentuk ferritin dan hemosiderin di hati, limpa, sumsum, duodenum, otot rangka dan daerah anatomis lainnya. Jumlah total penyimpanan besi tubuh sekitar 600-1000 mg pada pria dewasa normal dan sekitar 200 hingga 300 mg pada wanita dewasa normal (Saito, 2014).

Status besi pasien multitransfusi dapat dinilai dengan beberapa metode. Feritin serum secara umum ditemukan berkorelasi dengan penyimpanan besi tubuh (Galanello dan Origa, 2010). Dikarenakan dalam keadaan normal, hanya sedikit feritin yang terdapat dalam plasma manusia (50-200 µg/dL) dibandingkan dengan simpanan total besi di dalam tubuh (Murray, 2014). Terdapat hubungan erat antara konsentrasi serum feritin dan cadangan zat besi tubuh, dengan 1 µg/L

serum feritin setara dengan kurang lebih 10 mg cadangan zat besi (Isselbacher, 2015).

Feritin mengandung besi yang disimpan dalam bentuk besi yang terkait dengan anion hidroksida dan fosfat (Waldvogel-Abramowski, 2014). Peningkatan besi bebas di seluruh tubuh besi yang berlebihan dan dalam penumpukan besi lokal, menghasilkan radikal bebas berbahaya yang menyebabkan berbagai gangguan (Hiroshi, 2014).

#### **2.4 Metabolisme Lemak**

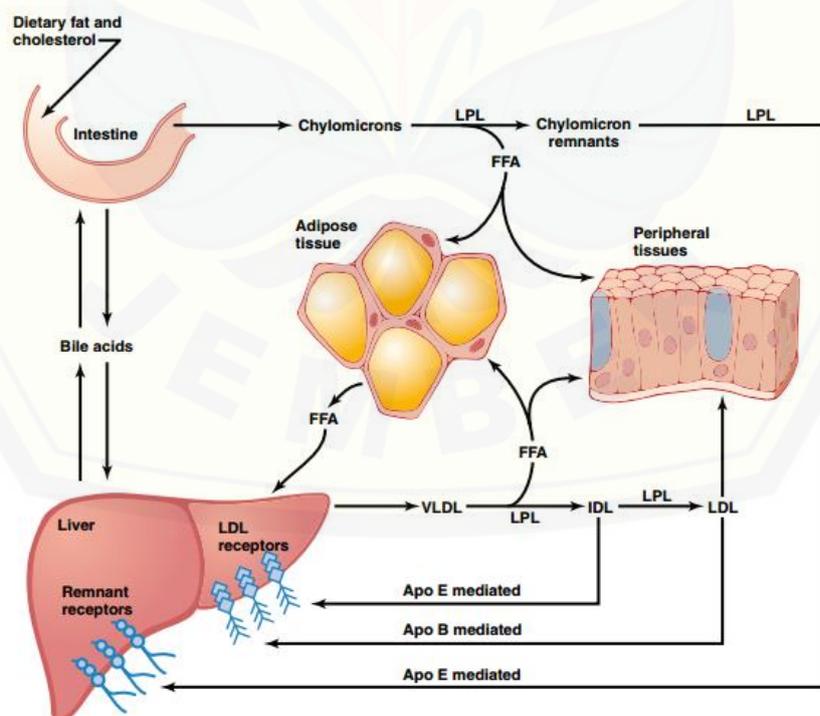
Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (*wax*), dan senyawa terkait, yang berkaitan dengan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa (1) relatif tidak larut dalam air dan (2) larut dalam pelarut nonpolar (Murray, 2014).

Lipid dalam makanan terutama berupa triasilgliserol, mengalami hidrolisis menjadi monoasilgliserol dan asam lemak di usus, yang kemudian mengalami re-esterifikasi di mukosa usus. Lemak yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati dan jaringan adiposa harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan dan disimpan. Lipid ini kemudian dikemas bersama dengan protein dan disekresikan ke dalam sistem limfe lalu ke aliran darah sebagai kilomikron. Senyawa ini awalnya dimetabolisme di jaringan yang mengandung lipoprotein lipase yang meghidrolisis triasilgliserol dan melepaskan asam lemak yang kemudian masuk kedalam lipid jaringan atau dioksidasi sebagai bahan bakar. Sisa kilomikron tersebut dibersihkan oleh hati. Sumber utama lain asam lemak rantai panjang adalah sintesis (lipogenesis) dari karbohidrat, di jaringan adiposa dan hati (Murray, 2014).

Triasilgliserol jaringan adiposa adalah cadangan bahan bakar utama tubuh. Senyawa ini dihidrolisis (lipolisis) untuk melepaskan gliserol atau asam lemak bebas ke dalam sirkulasi. Di hati, triasilgliserol yang baru terbentuk atau triasilgliserol yang berasal dari sisa kilomikron disekresikan ke sirkulasi dalam bentuk lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low density lipoprotein*,

VLDL). VLDL pada sirkulasi bereaksi dengan lipoprotein lipase kemudian berubah menjadi IDL (*intermediate density lipoprotein*). Setelah di metabolisme menjadi IDL, VLDL dapat diserap oleh hati secara langsung melalui reseptor LDL atau dapat diubah menjadi LDL. sekitar 30% LDL diuraikan di jaringan ekstrahepatik dan 70% di hati (Murray, 2014).

HDL disintesis dan disekresikan dari hati dan usus. Fungsi utama HDL adalah sebagai tempat penyimpanan apo C dan apo E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Apo C dan apo E disintesis di hati dan dipindahkan dari HDL hati ke HDL usus ketika HDL usus memasuki plasma (Murray, 2014). HDL mengangkut kolesterol ke hati. Hati menyekresikan kolesterol serta garam-garam empedu berperan proses pencernaan. Sebagian besar kolesterol dan garam empedu yang berasal dari kolesterol yang disekresikan kemudian direabsorpsi dari usus ke dalam darah untuk didaur ulang di hati. Namun, kolesterol dan garam yang tidak diserap kembali dieliminasi melalui tinja (Sherwood, 2011).



Gambar 2.6 Metabolisme lipid (Sumber: Hall, 2006).

## 2.5 Profil Lipid

Lipid diangkut dalam plasma sebagai lipoprotein. Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), dan ester kolesterol (36%) serta asam lemak bebas (FFA). Empat kelompok utama lipoprotein yang penting secara fisiologis dan penting dalam diagnosis klinis, yaitu (1) kilomikron yang berasal dari penyerapan triasilgliserol dan lipid lain di usus; (2) lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low density lipoprotein*, VLDL) yang berasal dari hati untuk ekspor triasilgliserol; (3) lipoprotein berdensitas rendah (*low density lipoprotein*, LDL) yang menggambarkan suatu tahap akhir metabolisme VLDL; dan (4) lipoprotein berdensitas tinggi (*high density lipoprotein*, HDL) yang berperan dalam transpor kolesterol dan pada metabolisme VLDL dan kilomikron (Murray, 2014).

Profil lipid atau panel lipid, adalah pemeriksaan kolektif terdiri atas untuk estimasi kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Profil lipid yang diperluas dapat mencakup VLDL. Pembacaan total kolesterol dapat digunakan untuk menilai risiko seseorang terkena penyakit jantung. Pemeriksaan tersebut tidak boleh diandalkan sebagai satu-satunya indikator. Komponen lain yang berperan dalam pembacaan total kolesterol seperti LDL, HDL, dan VLDL juga penting dalam mengukur risiko. Pemeriksaan ini digunakan untuk mengidentifikasi hiperlipidemia (berbagai gangguan kadar kolesterol dan trigliserida), (Priyadharshini, 2006).

Sebelum pengambilan spesimen untuk pemeriksaan, pasien harus berpuasa selama minimal sembilan jam, idealnya sekitar dua belas jam dan hingga maksimum 15 jam. Selama periode puasa hanya air dan obat-obatan seperti yang diarahkan oleh dokter (Appleton dkk., 2007). Lipid seperti kolesterol dan trigliserida, diukur sebagai nilai plasma total dalam lipid profil, penting untuk sebagian besar sel (Nordestgaard, 2017). Kolesterol adalah pembentuk utama dari membran plasma dan sangat penting untuk menjaga integritas membran dan organ. Kolesterol memiliki peran penting dalam sintesis hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D (Zerbinati dan Iuliano, 2017). Trigliserida (TG) dikenal sebagai lemak alami. TG adalah ester yang diperoleh oleh molekul gliserol yang

terikat pada tiga molekul asam lemak (jenuh / tidak jenuh atau keduanya). TG memainkan peran penting dalam metabolisme sebagai sumber energi dan pengangkut lemak makanan. Indikator penting penyakit yang terkait dengan metabolisme lipid adalah tingkat TG dalam serum (Tocco dkk., 2018).

Recommended Lipid and Lipoprotein Cutpoints					
The NHLBI panel on cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents recommended age-specific lipid and lipoprotein cutpoints.*					
Category	Low	Borderline Low	Acceptable	Borderline High	High
<b>Youth up to age 19</b>					
Total C			<170	170–199	≥200
LDL-C			<110	110–129	≥130
Non-HDL-C			<120	120–144	≥145
HDL-C	<40		>45	40–45	
Apolipoprotein A-1	<115		>120	115–120	
Apolipoprotein B	<90	90–109	≥110		
Triglycerides (0–9 years)			<75	75–99	≥100
Triglycerides (10–19 years)			<90	90–129	≥130
<b>Young Adults Age 20–24</b>					
Total C			<190	190–224	≥225
LDL-C			<120	120–159	≥160
Non-HDL-C			<150	150–189	≥190
HDL-C	<40	40–44	>45		
Triglycerides			<115	115–149	≥150
*All values in mg/dL					
Abbreviations: Total C, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C, non-high-density lipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein.					
Adapted from <i>Pediatrics</i> 2011;128:S6					

Gambar 2.7 Nilai profil lipid sesuai dengan umur rekomendasi *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) (Sumber: Rollins, 2012).

Kadar normal kolesterol total untuk seseorang dibawah 20 tahun sebesar 75-169 mg/dL dan 100-199 mg/dL untuk seseorang dengan usia diatas 21 tahun. Tingkat kolesterol darah berhubungan dengan makanan yang dikonsumsi atau kondisi genetik. Tes ini dapat diukur setiap saat sepanjang hari tanpa puasa. Namun, jika tes diambil sebagai bagian dari profil lipid total, pemeriksaan ini membutuhkan 12 jam puasa (tidak mengonsumsi makanan atau minuman, kecuali air) (Priyadharshini, 2006).

HDL atau yang sering disebut kolesterol baik, memiliki hubungan dengan penurunan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah. Semakin tinggi tingkat HDL, semakin baik. Nilai HDL yang baik yaitu di atas 40 mg/dL. Tingkat HDL yang tinggi terkait dengan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah yang lebih rendah. Tes ini dapat diukur setiap saat sepanjang hari tanpa puasa. Jika tes diambil sebagai bagian dari profil lipid total, diperlukan waktu 12 jam puasa (Priyadharshini, 2006). HDL dapat diukur menggunakan beberapa metode ultrasentrifugasi, elektroforesis, dan *standard enzymatic cholesterol assay* (Appleton dkk., 2007).

LDL sering disebut kolesterol jahat. Semakin tinggi LDL berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah, termasuk penyakit arteri koroner, serangan jantung dan kematian. Mengurangi kadar LDL adalah target pengobatan utama untuk obat penurun kolesterol (Priyadharshini, 2006). Pengukuran LDL dapat dilakukan dengan menggunakan persamaan Friedewald dan metode ultracentrifugasi (Appleton dkk., 2007). Kadar LDL yang ditargetkan yaitu kurang dari 70 mg/dL untuk pasien dengan penyakit jantung dan pembuluh darah dan untuk pasien dengan risiko sangat tinggi seperti pada sindroma metabolik; kadar LDL kurang dari 100 mg/dL untuk pasien dengan risiko tinggi terkena penyakit jantung; dan LDL kurang dari 130 mg/dL untuk seseorang yang memiliki risiko rendah mengalami penyakit jantung koroner. Darah harus dikumpulkan setelah puasa 12 jam (Priyadharshini, 2006).

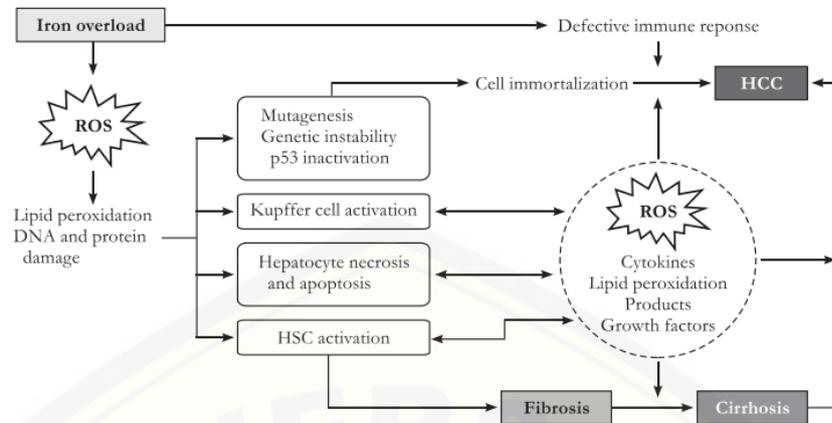
Trigliserid (TG) sebagian besar dibawa oleh kilomikron setelah makan dan akan didistribusikan keseluruh tubuh dengan lipoproterin. Kadar TG dalam darah akan bervariasi setelah makan, sehingga pengukuran dapat dilakukan setelah 9 sampai 12 jam puasa, pada saat itu kilomikron akan dibersihkan dan hanya VLDL yang tersisa. Pemeriksaan TG dapat dilaksanakan menggunakan metode enzimatik (Appleton dkk., 2007). Kadar TG dapat meningkat dari konsumsi gula sederhana atau meminum alkohol. Kadar normal TG berada lebih rendah dari 150 mg/dL. Darah harus dikumpulkan setelah puasa 12 jam. Tingginya kadar trigliserida terkait dengan risiko yang lebih tinggi dari jantung dan pembuluh darah (Priyadharshini, 2006).

Lipid serum harus diukur pada semua orang dewasa di atas 45 tahun sebagai bagian dari penilaian risiko CVD secara keseluruhan. Hasil pengujian akan rendah pada mereka yang kurang dari 45 tahun dan ini harus disediakan bagi mereka yang berisiko tinggi karena jika riwayat pribadi atau keluarga mereka, atau adanya penyakit lain seperti diabetes mellitus atau penyakit ginjal kronis. Jika seorang pasien dimulai dengan obat penurun lipid, lipid serum mereka harus diukur pada 6 interval bulanan untuk memeriksa bahwa mereka mencapai nilai yang diinginkan (Appleton dkk., 2007). *The American Academy of Pediatrics* merekomendasikan bahwa anak dengan risiko tinggi harus melakukan tes profil lipid pertama pada usia sekitar 2 sampai 10 tahun (Priyadharshini, 2006).

## **2.6 Hubungan Kadar Feritin dengan Profil Lipid**

Perawatan dengan transfusi cukup untuk mempertahankan kadar Hb di atas 9,0-10,0 g/dL meningkatkan pengiriman oksigen, menekan ketidakefektifan eritropoiesis yang berlebihan, dan memperpanjang hidup. Namun, komplikasi dari terapi transfusi kronis, termasuk kelebihan zat besi, bisa berakibat fatal sebelum usia 30 tahun (Chapin dan Giardina, 2018).

Feritin adalah protein penyimpanan besi utama, ditemukan di hati, limpa, sumsum tulang, dan sedikit dalam darah (serum ferritin - SF). Akumulasi dari transfusional dan besi yang terserap pada talasemia adalah sekitar 7 hingga 14 gram per tahun. Di sebagian besar pusat klinis, metode standar untuk mengevaluasi jumlah total besi tubuh adalah pengukuran konsentrasi SF dalam darah (Angulo, 2008).

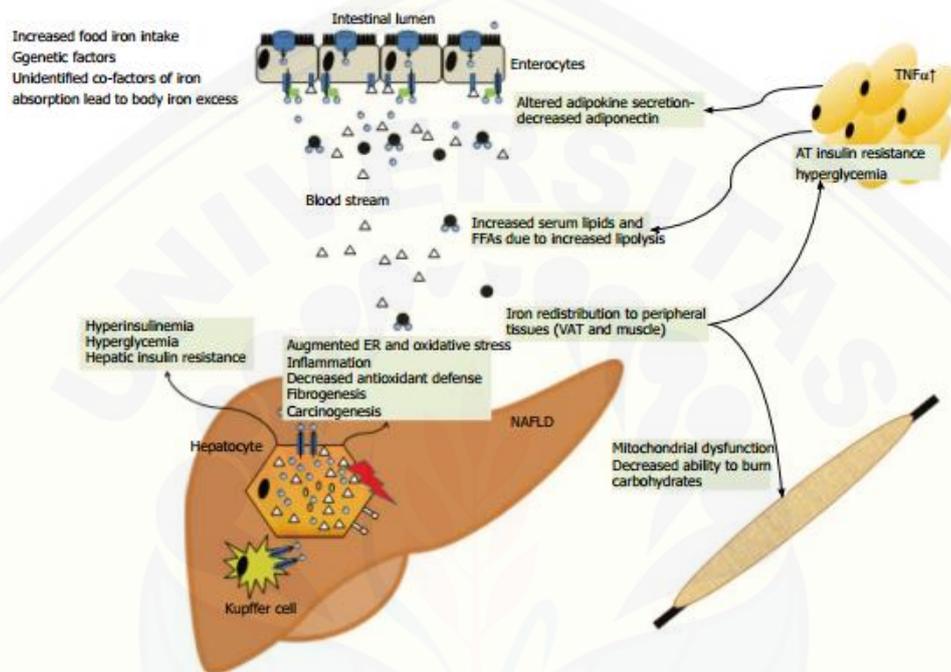


Gambar 2.8 Pengaruh kelebihan zat besi terhadap perkembangan penyakit hati  
(Sumber: Sikorska dkk., 2016).

Hati adalah organ penyimpanan besi utama dalam tubuh, mengandung sekitar 70% dari total protein yang disimpan tubuh (Angulo, 2008). Hepatosit merupakan tempat utama untuk penyimpanan besi dalam kondisi normal dan kelebihan besi non-transfusional. Hepatosit memiliki kapasitas besar untuk menyimpan kelebihan zat besi. Sebagian besar zat besi penyimpanan mungkin dalam bentuk feritin, yang dapat dimobilisasi bila diperlukan di tempat lain di dalam tubuh. Besi besar yang berlebihan menghasilkan hepatotoksisitas; hepatitis menyebabkan fibrosis dan sirosis (Mariani, 2009). Konsekuensi klinis dari kelebihan besi bervariasi dan mencerminkan lokasi utama penyimpanan besi. Pembentukan kolagen dan fibrosis di hati telah terbukti terjadi setelah sekitar dua tahun terapi transfusi (Angulo, 2008). Pada talasemia yang bergantung pada transfusi darah, fibrosis hati secara langsung tergantung pada usia pasien, jumlah unit darah yang ditransfusi, dan konsentrasi zat besi hati (Ghavamzadeh, 2015).

Hepatomegali terjadi sebelum dimulainya terapi transfusi pada pasien yang sangat terpengaruh terutama merupakan konsekuensi dari hematopoiesis ekstramedular. Deposisi besi, pertama muncul pada sel Kupffer, pada akhirnya menguncikan sel parenkim, menghasilkan penampilan yang tidak dapat dibedakan dari hemokromatosis idiopatik. Kerusakan hepatoseluler dari besi yang berlebihan dapat disebabkan oleh pembebasan hidrolase yang dihasilkan dari inisiasi oleh bentuk besi besi dan kerusakan peroksidatif dari lipid membran lisosomal.

Fibrosis biasanya diikuti oleh sirosis dan peningkatan risiko karsinoma hepatoseluler. Risiko kerusakan hati dan tingkat perkembangannya dapat meningkat seiring dengan kehadiran zat besi yang berlebihan dengan virus hepatitis (Chapin dan Giardina, 2018).



Gambar 2.9 Pengaruh iron overload terhadap lipid homeostasis (Sumber: Aigner dkk., 2015).

Kelebihan zat besi meningkatkan kerusakan peroksidatif sel dan membran organel melalui produksi radikal bebas oksigen. Oksigen radikal bebas mampu menghasilkan senyawa yang dapat merusak atau merusak secara ireversibel termasuk pada asam nukleat, protein, lipoprotein, dan lipid (Nasr, 2008). Kerusakan hati yang diinduksi besi ditandai dengan perkembangan fibrosis dan akhirnya sirosis. Kerusakan hati pada talasemia merupakan penyebab utama rendahnya kadar kolesterol total, lipoprotein densitas tinggi (HDL) dan *low density lipoproteins* (LDL) (Suman dkk., 2017).

Hiperplasia eritroid ringan juga menyebabkan peningkatan penghilangan LDL oleh sumsum tulang. Eritropoiesis yang cepat dan peningkatan penyerapan LDL oleh makrofag dan histiositosis dari sistem retikuloendotel adalah penentu

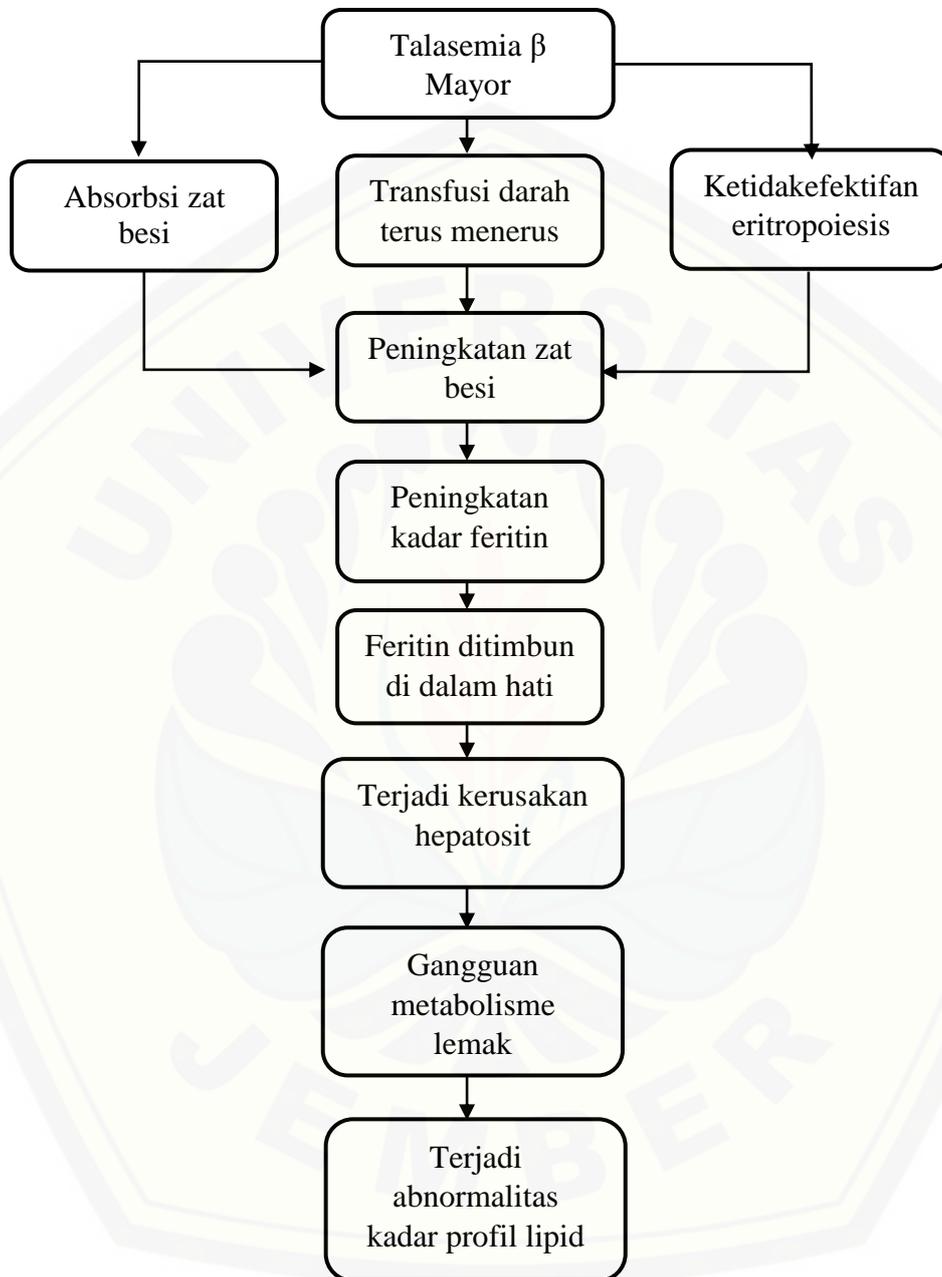
utama kadar kolesterol plasma rendah. Kolesterol total yang rendah disebabkan oleh kerusakan hati dan kelebihan zat besi. Kadar kolesterol total, HDL, LDL menurun karena feritin serum meningkat sementara kadar trigliserida meningkat ketika feritin serum meningkat. Nilai rata-rata hanya LDL secara statistik signifikan (Suman dkk., 2017).

### **2.7 Hubungan Kadar Feritin dengan Keadaan Endotel Vaskular**

Feritin adalah protein fase akut, dan ekspresinya diatur dalam kondisi seperti proliferasi sel yang tidak terkontrol, dalam kondisi apa pun yang ditandai oleh produksi radikal oksigen toksik yang berlebihan, dan oleh proses infeksi dan inflamasi. Dalam kondisi seperti itu, peningkatan regulasi feritin sebagian besar distimulasi oleh peningkatan produksi radikal oksigen reaktif dan sitokin (Sung dkk., 2018). Meskipun zat besi sangat penting untuk banyak proses fisiologis, kelebihan zat besi telah dikenal sebagai faktor risiko dalam perkembangan aterosklerosis. Zat besi yang berlebihan mampu merangsang perkembangan lesi aterosklerotik, mengkatalisasi produksi radikal bebas, dan mempromosikan peroksidasi lipid dengan mengurangi kadar antioksidan dalam plasma; oleh karena itu, dapat dikaitkan dengan perkembangan aterosklerosis dan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular iskemik (Pourmoghaddas dkk., 2013).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa peningkatan feritin serum meningkatkan risiko aterosklerosis di hadapan faktor risiko lainnya. Feritin dapat bertindak sebagai katalisator dalam produksi radikal bebas oksigen dan peroksidasi lipid dan berperan dalam pembentukan LDL teroksidasi. Oksidasi LDL menyebabkan penumpukan lipid dalam sel endotel dan sel halus, dan mencegah makrofag meninggalkan dinding arteri (Pourmoghaddas dkk., 2013).

## 2.7 Kerangka Konsep



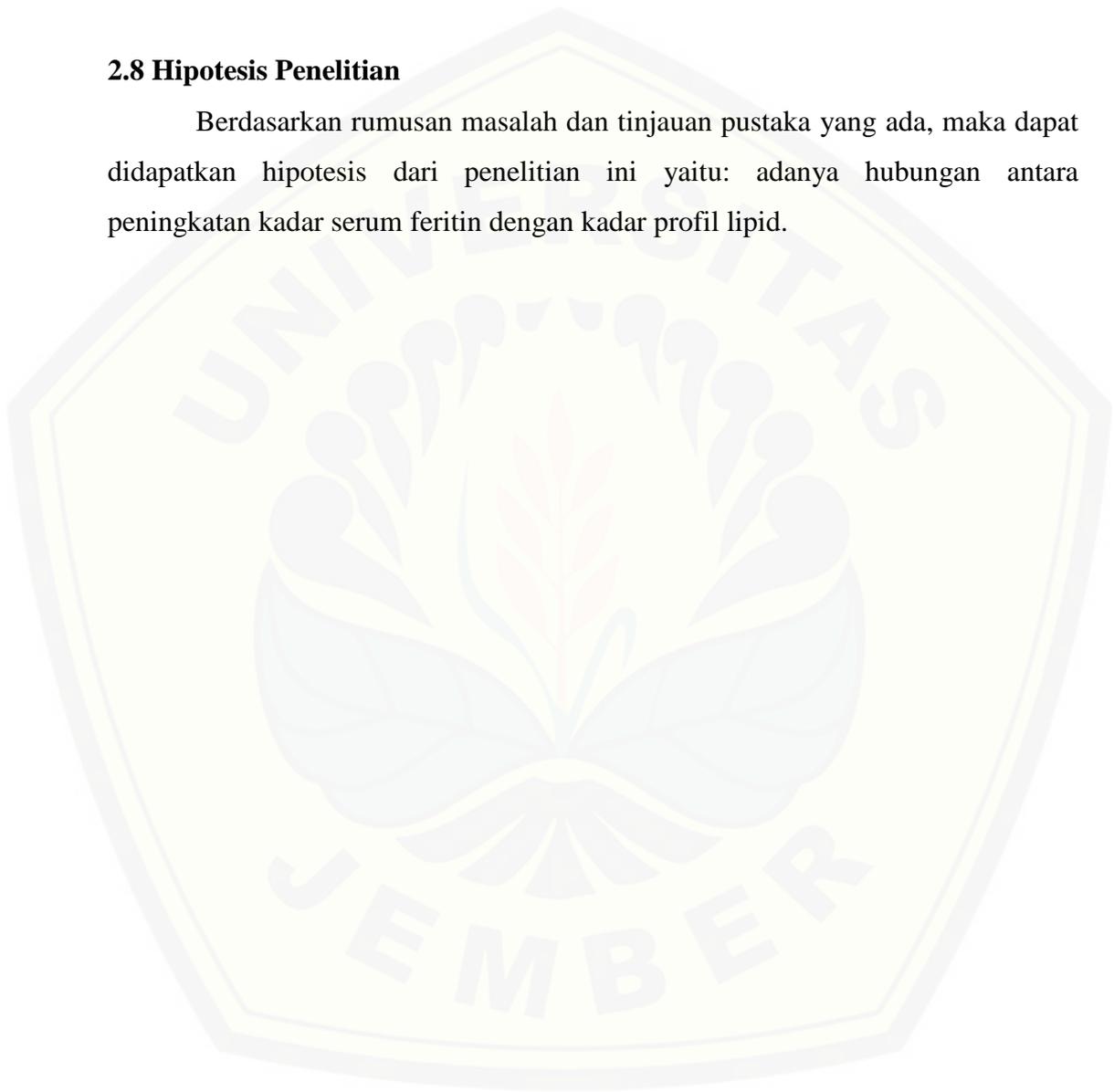
Gambar 2.10 Kerangka Konsep

Pada Pasien talasemia beta mayor terjadi peningkatan kadar zat besi bebas akibat dari penyerapan zat besi di usus, ketidakefektifan eritropoiesis, dan efek samping dari transfusi darah yang terus menerus. Kadar besi bebas dapat diukur dengan peningkatan kadar feritin. Hati merupakan salah satu tempat penyimpanan zat besi

yang utama. Penumpukan zat besi ini menyebabkan kerusakan pada sel-sel hati sehingga dapat mempengaruhi metabolisme, salah satunya metabolisme lemak. Terjadi abnormalitas pada kadar profil lipid pasien talasemia beta mayor.

### **2.8 Hipotesis Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah dan tinjauan pustaka yang ada, maka dapat didapatkan hipotesis dari penelitian ini yaitu: adanya hubungan antara peningkatan kadar serum feritin dengan kadar profil lipid.



## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang akan dilaksanakan adalah penelitian observasional yang bersifat analitik. Rancangan penelitian yang akan dilakukan adalah *cross sectional*. Rancangan *cross sectional* merupakan jenis penelitian di mana pengukuran variabel-variabelnya dilakukan satu kali dalam satu waktu. Penelitian analitik merupakan jenis penelitian di mana peneliti mencari apakah ada hubungan antara satu variabel dengan variabel lain.

### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA) di Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik, Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi, dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada November-Desember 2018.

### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis talasemia beta mayor di Poli Anak dengan umur 1-18 tahun di Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

#### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Sampel yang diambil adalah pasien anak talasemia beta mayor dengan umur 1-18 tahun di Poli Anak di RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik pada bulan November-Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.3.3 Kriteria Sampel

#### a. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah persyaratan umum yang harus dipenuhi agar subjek diikutsertakan ke dalam sebuah penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

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

#### b. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi merupakan sebuah keadaan yang mempengaruhi variabel yang diteliti sehingga subjek dikeluarkan dari sebuah penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu:

- 1) Pasien dengan hemokromasitosis primer, *systemic lupus erythematosus*, osteomielitis, endokarditis bakterial, abses paru, artritis rheumathoid, enteritis regional, limfoma Hodgkin, karsinoma paru, karsinoma payudara, karsinoma pankreas, dan leukemia akut yang diketahui dari rekam medis dan pemeriksaan fisik.
- 2) Pasien dengan riwayat hepatitis dalam kurun waktu enam bulan terakhir, sirosis hepatis, dan karsinoma hepar.

### 3.3.4 Besar Sampel

Jumlah sampel pada penelitian ini merupakan seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.3.5 Prosedur dan 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 serta kesediaan pasien yang tertulis dalam *informed consent*.

### 3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data pada yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer adalah data yang diambil dari pasien talasemia beta mayor berupa pemeriksaan profil lipid yang dilakukan sebelum pasien menjalani transfusi rutin. Data sekunder berupa jenis kelamin, usia, pemeriksaan abdomen, usia terdiagnosis talasemia, Hb sebelum transfusi, total transfusi darah seumur hidup, jenis terapi kelasi, dan kadar serum feritin. Data sekunder didapatkan dari data yang diperoleh dari rekam medis atau buku rapor pasien talasemia beta mayor selama menjalani pengobatan di di Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

### 3.5 Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Dependen

Variabel terikat pada penelitian ini adalah profil lipid berupa kolesterol total, trigliserid, HDL, dan LDL yang diukur menggunakan metode *enzymatic photometric test*, *colorimetric enzymatic test*, dan Formula Friedewald.

#### 3.5.2 Variabel Independen

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah serum feritin yang diukur menggunakan *Enzyme-Linked Fluorescent Immuno Assay (ELFA)*.

### 3.6 Definisi Operasional

#### 3.6.1 Kadar Feritin

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

#### 3.6.2 Profil Lipid

Profil lipid adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk estimasi kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserid di dalam. Pengukuran Profil dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

- a. Kolesterol total adalah pemeriksaan yang digunakan untuk estimasi kadar lemak dalam darah. Pengukuran kolesterol total menggunakan metode *enzymatic photometric test*.
- b. Trigliserid adalah ester yang diperoleh dari molekul gliserol yang terikat pada tiga molekul asam lemak. Pengukuran trigliserida menggunakan metode *colorimetric enzymatic test*.
- c. HDL adalah lipoprotein berdensitas tinggi. Pengukuran HDL menggunakan metode *colorimetric enzymatic test*.
- d. LDL adalah lipoprotein berdensitas rendah. Pengukuran LDL akan menggunakan rumus Friedewald.

Sampel dipuasakan selama 12 jam sebelum pemeriksaan dilakukan. Puasa yang dilakukan yaitu tidak diperbolehkan makan dan mengkonsumsi obat yang dapat mempengaruhi kadar lipid dalam darah namun masih diperbolehkan untuk

meminum air putih. Nilai profil lipid normal adalah dapat dilihat dalam Tabel 3.1. Skala data yang digunakan adalah rasio.

Tabel 3.1 Nilai normal profil lipid

Indikator	Normal	Tidak Normal
Kolesterol total	$\leq 170$ mg/dL	$>170$ mg/dL
Trigliserid	$< 90$ mg/dL	$\geq 90$ mg/dL
HDL	$\geq 45$ mg/dL	$<40$ mg/dL
LDL	$< 110$ mg/dL	$\geq 110$ mg/dL

### 3.7 Instrumen Penelitian

#### 3.7.1 Rekam Medis dan Buku Jadwal Transfusi Pasien

Rekam medis atau buku rapor 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 sebelum transfusi, jumlah total transfusi darah, jenis terapi kelasi dan kadar serum feritin.

#### 3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin

a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) Sduit 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  $\mu$ 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 Kadar Kolesterol Total

#### a. Alat yang digunakan dalam penelitian

- 1) S spuit 3 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 23 G
- 3) Kapas dan alkohol
- 4) Tabung EDTA
- 5) Pipet mikro
- 6) Sentrifuge
- 7) *Water bath*
- 8) Spektrofotometri

#### b. Bahan yang digunakan dalam penelitian

- 1) 10 µl serum pasien
- 2) 1.000 µl reagen, yang terdiri dari :
  - a) *Good's buffer* pH 6,7 50 mmol/L
  - b) *Phenol* 5 mmol/L
  - c) *4-Aminoantipyrine* 0,3 mmol/L
  - d) *Cholesterol esterase (CHE)*  $\geq 200$  U/L
  - e) *Cholesterol oxidase (CHO)*  $\geq 50$  U/L
  - f) *Peroxidase (POD)*  $\geq 3$  kU/L
- 3) *NaCl-Solution* 9 g/L

### 3.7.4 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Triglisericid

#### a. Alat yang digunakan dalam penelitian

- 1) Sduit 3 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 23 G
- 3) Kapas dan alkohol
- 4) Tabung EDTA
- 5) Pipet mikro
- 6) Sentrifuge
- 7) *Water bath*
- 8) Spektofotometri

#### b. Bahan yang digunakan dalam penelitian

- 1) 10  $\mu$ l serum pasien
- 2) 1000  $\mu$ l reagen yang terdiri dari :
  - a) *Good's buffer* pH 7,2 50 mmol/L
  - b) 4-*Cholorphenol* 4 mmol/L
  - c) ATP 2 mmol/L
  - d)  $Mg^{2+}$  15 mmol/L
  - e) *Glycerokinase* (GK)  $\geq 0,4$  kU/L
  - f) *Peroxidase* (POD)  $\geq 2$  kU/L
  - g) *Lipoprotein lipase* (LPL)  $\geq 2$  kU/L
  - h) 4-*Aminoantipyrine* 0,5 mmol/L
  - i) *Glycerol-3-phosphate-oxidase* (GPO)  $\geq 0,5$  kU/L

### 3.7.5 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar HDL

#### a. Alat yang digunakan dalam penelitian

- 1) Sduit 3 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 23 G
- 3) Kapas dan alkohol
- 4) Tabung EDTA
- 5) Pipet mikro

- 6) *Sentrifuge*
- 7) *Water bath*
- 8) Spektrofotometri

b. Bahan yang digunakan dalam penelitian

- 1) 200 µl serum pasien
- 2) 500 µl reagen presipitasi, yang terdiri dari
  - a) *Phospotungstic acid* 1,4 mmol/L
  - b) *Magnesium chlorida* 8,6 mmol/L
- 3) 1000 µl reagen kolesterol
- 4) *NaCl-Solution* 9 g/L

### 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 perizinan untuk menggunakan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember serta mengurus surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan meminta izin Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi untuk melakukan penelitian. Peneliti mendapatkan izin dari pimpinan insitusi dari RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

#### 3.8.3 *Informed Consent*

Peneliti memberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian kepada orangtua pasien talasemia beta mayor. Kemudian orangtua pasien menandatangani lembar *informed consent* yang diberikan oleh peneliti sebagai bukti kesediaan mengikuti penelitian.

### 3.8.4 Pengambilan Data

#### a. Pengambilan Data Primer

- 1) Prosedur pengambilan darah vena, dengan cara:
  - a) Salam pada pasien
  - b) Lakukan pendekatan pasien dengan tenang dan ramah, usahakan pasien nyaman mungkin.
  - c) Menjelaskan maksud dan tujuan tentang tindakan yang akan dilakukan.
  - d) Meminta pasien meluruskan lengan, pilih tangan yang banyak melakukan aktivitas.
  - e) Meminta pasien untuk mengepalkan tangannya.
  - f) Pasangkan torniquet kira-kira 10 cm diatas lipatan siku.
  - g) Pilih bagian vena *mediana cubiti* atau *cephalica*. Lakukan perabaan (palpasi) untuk memastikan posisi vena. Vena teraba seperti sebuah pipa kecil, elastic dan memiliki dinding tebal.
  - h) Jika vena tidak teraba, lakukan pengurutan dari arah pergelangan ke siku, atau kompres hangat selama 5 menit pada daerah lengan.
  - i) Bersihkan kulit pada bagian yang akan diambil dengan kapas alkohol 70% dan biarkan kering, dengan catatan kulit yang sudah dibersihkan jang dipegang lagi.
  - j) Tusuk bagian vena dengan posisi lubang jarum menghadap ke atas. Jika jarum telah masuk ke dalam vena, akan terlihat darah masuk kedalam semprit (*flash*). Usahakan sekali tusuk vena, lalu torniquet dilepas.
  - k) Setelah volume darah dianggap cukup, minta pasien membuka kepalan tangannya.
  - l) Letakan kapas di tempat suntikan lalu segera lepaskan / tarik jarum. Tekan kapas beberapa saat lalu plester selama  $\pm$  15 menit
- 2) Prosedur pemeriksaan feritin pasien talasemia beta mayor adalah sebagai berikut:
  - a) Melapisi *microtiter plate*, dengan cara :

- (1) Mengencerkan preparat antiferitin Ig G dengan 2  $\mu\text{g/ml}$  *buffer C*, menambahkan 200  $\mu\text{l}$  ke dalam tiap-tiap sumuran.
  - (2) Menutup dan melakukan inkubasi semalam pada suhu 4°C. Mengosongkan sumuran dengan cara dibalik dan melakukan tapping pada handuk kering.
  - (3) Menambahkan 200  $\mu\text{l}$  0,05% BSA dalam *buffer C*, kemudian didiamkan 30 menit dalam suhu ruangan.
  - (4) Mencuci setiap sumuran dengan *buffer A* tiga kali, kemudian plate dapat disimpan sampai 1 minggu pada tempat kering dan suhu 4°C.
- b) Mengencerkan 50  $\mu\text{l}$  serum pasien dengan 1 ml *buffer B*.
  - c) Menambahkan 200  $\mu\text{l}$  larutan standar dan serum pasien ke dalam tiap sumuran dalam waktu 20 menit.
  - d) Menutup dan mendinginkan selama 20 menit pada suhu kamar dan menghindarkan dari sinar matahari
  - e) Mengosongkan sumuran dan mencuci tiga kali dengan *buffer A*.
  - f) Menambahkan 200  $\mu\text{l}$  preparat konjugasi antiferitin Ig G dengan horseradish peroxidase yang telah diencerkan, menutup dan mendinginkan selama 2 jam pada suhu kamar.
  - g) Mencuci tiga kali dengan *buffer A*.
  - h) Menambahkan 200  $\mu\text{l}$  larutan substrat pada tiap-tiap sumuran, melakukan inkubasi selama 30 menit.
  - i) Menambahkan 50  $\mu\text{l}$  asam sulfur 4 M pada tiap-tiap sumuran untuk menghentikan reaksi.
  - j) Menunggu 30 menit dan membaca absorbansinya pada 492 nm dengan *microtiter plate reader*, atau mengambil 200  $\mu\text{l}$  larutan dari tiap sumuran dan masukkan dalam 800  $\mu\text{l}$  air, kemudian dibaca dengan fotometer.
- 3) Prosedur pemeriksaan profil lipid pasien talasemia  $\beta$  mayor adalah sebagai berikut:
- a) Prosedur pemeriksaan kolesterol total
    - (1) Campurkan 10  $\mu\text{l}$  serum pasien dengan 1.000  $\mu\text{l}$  reagen

- (2) Kemudian inkubasikan ke dalam water bath selama 20 menit pada suhu 20-25°C atau 10 menit pada suhu 37°C.
- (3) Baca absorbansi dengan panjang gelombang 500 nm dengan alat spektrofotometri, catat hasil absorbansinya
- (4) hitung hasil absorbansi dengan rumus berikut :

$$\text{Kolesterol} : \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar/Cal}} \times \text{konsentrasi standar/Cal}$$

b) Prosedur pemeriksaan trigliserid

- (1) Campurkan 10 µl serum pasien dengan 1.000 µl reagen
- (2) Kemudian inkubasikan ke dalam *water bath* selama 20 menit pada suhu 20-25°C atau 10 menit pada suhu 37°C.
- (3) Baca absorbansi dengan panjang gelombang 500 nm dengan alat spektrofotometri, catat hasil absorbansinya
- (4) Hitung hasil absorbansi dengan rumus berikut :

$$\text{Trigliserid} : \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar/Cal}} \times \text{konsentrasi standar/Cal}$$

c) Prosedur pemeriksaan HDL

- (1) Presipitasi :
  - (a) Campurkan 200 µl serum pasien dengan 500 µl reagen presipitasi
  - (b) Kemudian inkubasikan selama 15 menit pada suhu ruang
  - (c) Sentrifuge selama 20 menit
- (2) Determinasi Kolesterol
  - (a) Campurkan 0,1 ml supernatan hasil sentrifugasi pada proses presipitasi dengan 1.000 µl reagen kolesterol
  - (b) Kemudian inkubasikan selama 10 menit pada suhu ruang atau

selama 5 menit pada suhu 37°C

- (c) Baca absorbansi dengan panjang gelombang 500 nm dengan alat spektrofotometri, catat hasil absorbansinya
- (d) Hitung hasil absorbansi dengan rumus berikut :

$$HDL : \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ Standar}} \times \text{konsentrasi Standar}$$

- d) Prosedur pemeriksaan LDL

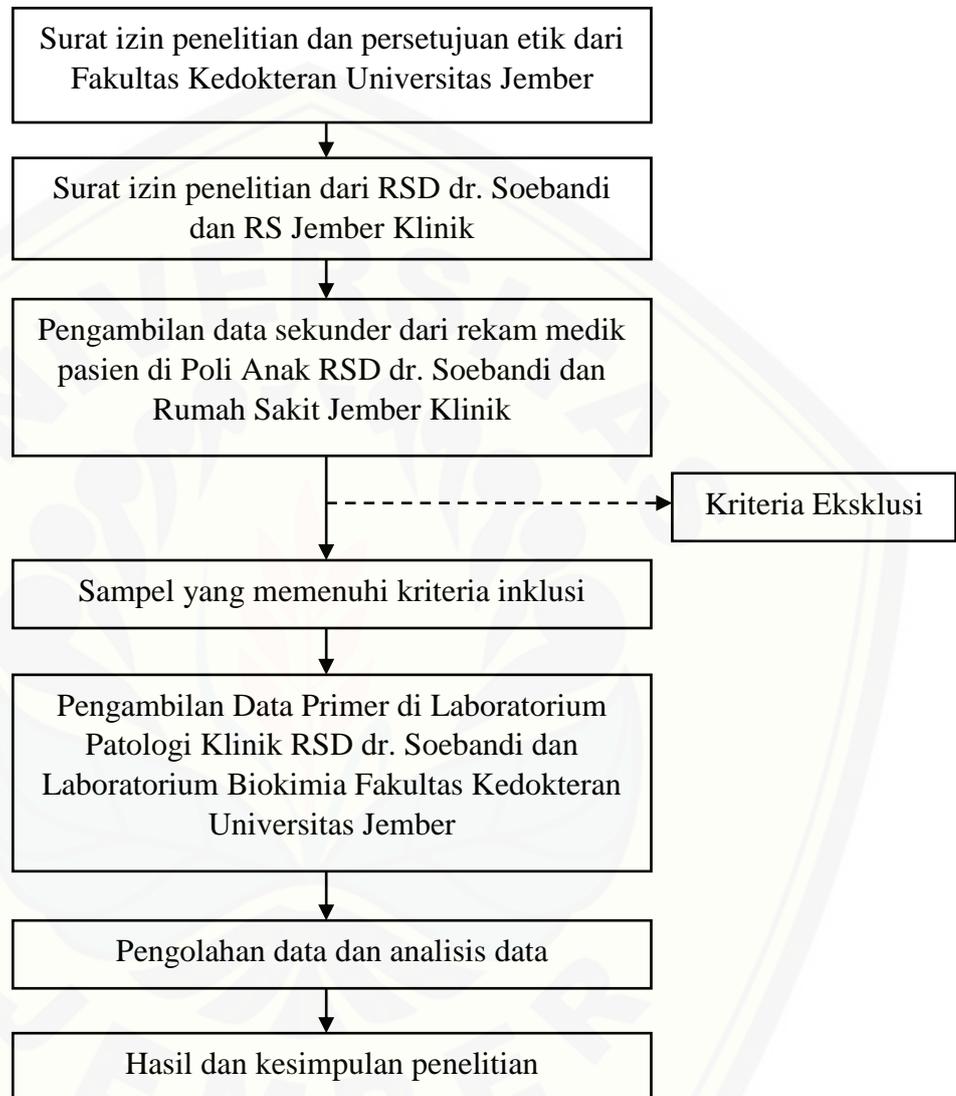
Pemeriksaan LDL menggunakan rumus Friedewald sebagai berikut :

$$LDL = \text{Kolesterol Total} - HDL - \frac{\text{Trigliserid}}{5}$$

### 3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian diolah dan nantinya akan dilakukan analisis statistik deskriptif secara univariat berupa gambaran distribusi frekuensi pada variabel kadar serum feritin, kolesterol total, trigliserid, HDL, dan LDL yang disajikan dalam bentuk persentase tabel yang dideskripsikan dalam bentuk narasi. Untuk mengetahui hubungan antara kadar serum feritin dengan kolesterol total, trigliserid, HDL, dan LDL dilakukan analisis bivariat dengan uji statistik Spearman dengan interval kepercayaan 95% atau nilai  $p < 0,05$ . Data statistik disajikan dalam bentuk grafik. Pengolahan data menggunakan program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0*.

### 3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan yaitu terdapat hubungan korelasi negatif yang signifikan antara kadar feritin dengan HDL pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit di Jember.

### 5.2 Saran

Adapun saran-saran yang dapat diberikan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Hasil penelitian didapatkan terdapat hubungan antara kadar feritin dengan HDL maka, dirokemendasikan untuk mengurangi asupan lemak jenuh, meningkatkan asupan serat, mengurangi asupan karbohidrat, meningkatkan aktivitas fisik sehari-hari, mengurangi berat badan berlebih dan menghindari asap rokok (Pedoman Tata Laksana Dislipidemia 2013 oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskulas Indonesia (PERKI))
2. Saran dapat diberikan bagi rumah sakit atau penyedia layanan kesehatan ialah perlu melakukan pemantauan feritin dan fungsi hati secara rutin setiap 3 bulan sekali untuk memantau komplikasi *iron overload* pada pasien talasemia beta mayor sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi berupa gangguan fungsi hati akibat *iron overload* (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia 2018 oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia)
3. Perlu dilakukan pemantauan profil lipid secara minimal setiap tiga sampai enam minggu agar dapat memantau faktor risiko mengalami penyakit akibat dislipidemia, seperti penyakit kardiovaskular terutama aterosklerosis (Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI))
4. Dari hasil pemeriksaan kadar feritin didapatkan seluruh pasien memiliki kadar feritin tidak normal maka, perlu dilakukan sosialisasi kepada pasien

agar rutin dalam mengonsumsi obat-obatan yang diberikan secara rutin sehingga kadar zat besi dalam tubuh dapat terkontrol.

5. Saran untuk peneliti selanjutnya ialah menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak agar dapat digeneralisasikan, dapat membandingkan pengaruh kadar feritin pada pasien talasemia anak dan dewasa, memastikan calon sampel rutin mengonsumsi obat kelasi besi, dan memantau status gizi dan riwayat konsumsi pasien jika ingin meneliti tentang profil lipid.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Aigner, E., G. Weiss, dan C. Datz. 2015. Dysregulation of Iron and Copper Homeostasis in Nonalcoholic Fatty Liver. *World Journal of Hepatology*. 7 (2): 177–88.
- Amelia, M., D. A. Gurnida, dan L. Reniarti. 2014. Hubungan Kadar Feritin Dan Ion Kalsium Serum Pada Penyandang Thalassemia Mayor Anak Yang Mendapat Transfusi Berulang. *Sari Pediatri* 16 (1): 16–19.
- Angulo, I. L., D. T. Covas, A. A. Carneiro, O. Baffa, J. E. Junior, dan G. Vilela. 2008. Determination of Iron-Overload in Thalassemia by Hepatic MRI and Ferritin. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*30(6):449-452.
- Appleton, C. A., G. Caldwell, A. McNeil, M. Meerkin, K. Sikaris, Sullivan, D. W. Thomas, dan D. P. Tognarini. 2007. Recommendations for Lipid Testing and Reporting by Australian Pathology Laboratories : 32-45.
- Arica, V., S. Arica, C. Ozer, dan M. Cevik. 2012. Serum Lipid Values in Children with Beta Thalassemia Major. *Pediatrics & Therapeutics*. 2(5): 2-4.
- Ashar, S., S. Sultan, S. M. Irfam, dan A. Sheeraz. 2015. Serum fasting lipid profile in children and adolescents with  $\beta$ -thalassaemia major in southern Pakistan. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(3) : 233 – 238.
- Bakta, I. M. 2006. *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta: EGC.
- Balci, Y.I., S. Unal, dan F. Gumruk. 2016. Serum Lipids in Turkish Patients with  $\beta$ -Thalassemia Major and  $\beta$ -Thalassemia Minor. *Turkish Journal of Hematology*. 33(1): 71-72.
- Borgna-pignatti, C. dan M. R. Gamberini. 2017. Treatment Complications of Thalassemia Major and Their Treatment. *Expert Review of Hematology*. 4(3): 353-366
- Cao, A. dan Y. W. Kan. 2013. The Prevention of Thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3 (2): 1–15.
- Cappellini, M. dan A. Taher. 2014. Deferasirox (Exjade) for the Treatment of Iron Overload. *Acta Haematologica*. 122(2-3):165-173
- Chapin, J. dan P. J. Giardina. 2018. *Thalassemia Syndromes*. Hematology. Edisi ketujuh. Elsevier.

- Chrysohoou, C., D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, K. Kosma., J. Barbetseas, M. Karagiorga, I. Ladis, dan C. Stefanadis. 2004. Distribution of serum lipids and lipoproteins in patients with beta thalassaemia major; an epidemiological study in young adults from Greece. *Lipids in Health and Disease*. 3: 1-8.
- Galanello, R. dan R. Origa. 2010. Beta-Thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 5(11): 1–15.
- Galanello, Renzo. 2007. Deferiprone in the Treatment of Transfusion-Dependent Thalassemia: A Review and Perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 3 (5): 795–805.
- Ghavamzadeh, A., M. Mirzania, N. Kamalian, N. Sedighi, dan P. Azimi. 2015. Hepatic Iron Overload and Fibrosis in Patients with Beta Thalassemia Major after Hematopoietic Stem Cell Transplantation : A Pilot Study. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 9(2): 55-59.
- Hall, J. E. 2011. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Edisi ke-12. United State of America: Elsevier.
- Hoffman, R., E. J. Benz, S. J. Shattil, B. Furie, L. E. Silberstein, P. Mc Glave, H. Heslop, dan J. Anastasi. 2009. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Edisi kelima. Philadelphia: Elsevier.
- Isselbacher, K.J., E. Braunwald, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci, dan D. L. Kesper. 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-13. Singapore: Mc Graw Hill. Terjemahan oleh H., Andry. 2015. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-13. Jakarta: EGC.
- Ilmi, s., O. Hasanah, dan Bayhakki. 2015. Hubungan Jenis Kelamin dan Domisili Dengan Pertumbuhan pada Anak Dengan Thalasemia. Riau.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalasemia*. 2 Januari 2018. Hk.01.07/MENKES/1/2018. Jakarta.
- Mansi, K. M., dan T. A. Aburjai. 2008. Lipid Profile in Jordanian Children with  $\beta$ -thalassemia Major. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 18(2) 93-98.
- Marengo-Rowe, A. J. 2007. The Thalassemias and Related Disorders. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 20 (1): 27–31.
- Mariani, R., P. Trombini, M. Pozzi, dan A. Piperno. 2009. Iron Metabolism in Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*.

- Murray, R. K., D.K. Granner, dan V. W. Rodwell. 2014. *Harper Biochemistry*. Edisi 29. Kanada: Mc Graw Hill. Terjemahan oleh U., Brahm. 2014. *Biokimia Harper*. Edisi 29. Jakarta: EGC.
- Martin, A. dan A. A. Thompson. 2013. Thalasseмии. *Pediatric Clinics of North America* (60): 1383-1391.
- Nasir, C., N. Rosdiana, dan A. Dwiputri Lubis. 2018. Correlation between 25-Hydroxyvitamin D and Lipid Profile among Children with Beta Thalassemia Major. *Macedonian journal of medical sciences*. 6(10): 1790-1794.
- Nasr, M. R., A. M. Abdelmaksoud, K. S. E. A. El-Aal, N. A. Mabrouk, dan W. M. Ismael. 2008. Plasma Lipid Profile and Lipid Peroxidation in Beta-Thalassemic Children. *Journal of Clinical Lipidology*. 2(6): 405–409.
- Nienhuis, A.W. dan D. G. Nathan. 2012. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the  $\beta$ -Thalasseмии. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2(12): 1–13.
- Nordestgaard, B. G. 2017. A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *Journal of the American College of Cardiology* (70): 1637-1646.
- Priyadharshini, Anita. 2006. Chapter-XI Lipid Profile Tests.
- Porwit, A., J. McCullough, dan W. N. Erber. 2011. *Blood and Bone Marrow Pathology Second Edition*. United Kingdom : Elsevier.
- Pourmoghaddas, A., H. Sanei, M. Garakyaraghi, F. Esteki-Ghashghaei, dan M. Gharaati. 2014. The relation between body iron store and ferritin, and coronary artery disease. *ARYA Atherosclerosis*. 10(1): 32-36.
- Ragab, S. M., M. A. Safan, dan A. S. Sherif. 2014. Lipid Profiles in  $\beta$  Thalasseemic Children : 66-72.
- Rollins, G. 2012. Universal Lipid Screening in Children. <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2012/march/lipid-screening-children>. [Diakses pada tanggal 29 Oktober 2018].
- Saito, Hiroshi. 2014. Metabolism of Iron Stores. *Nagoya Journal Med. Sci.* : 235-254.
- Sengsuk, C., O. Tangvarasittichai, P. Chantanaskulwong, A. Pimanprom, S. Wantaneeayawong, A. Choowet, dan S. Tangvarasittichai. 2014. *Indian*

Journal of Clinical Biochemistry. 29(3): 298-305.

Sherief, L. M., O. Dawood., A. Ali, H. S. Sherbiny, N. M. Kamal, M. Elshanshory, O. A. Alazez, M. A. Alhady, M. Nur, dan W. A. Mokhtar. 2017. Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia major: New diagnostic marker. *BMC Pediatrics*. 17(1): 1-8.

Sherwood, Lauralee. 2014. *Introduction to Human Physiology*. Edisi kedelapan. Terjemahan oleh U., Brahm. 2014. *Fisiologi Manusia : Dari Sel Ke Sistem Edisi 6*. Jakarta: EGC.

Siah, C. W., J. Ombiga, L.A. Adams, D. Trinder, dan J.Olynyk. 2006. Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload Disorders. *Clin Biochem Rev*. 27: 5–16.

Sikorska, Katarzyna, Agnieszka Bernat, and Anna Wróblewska. 2016. “Molecular Pathogenesis and Clinical Consequences of Iron Overload in Liver Cirrhosis.” *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International* 15 (5): 461–79.

Suman, R. L., A. Sanadhya, P. Meena, dan J. Singh. 2017. Lipid Profile in Children of  $\beta$ -Thalassemia Major and Their Correlation with Serum Ferritin. *International Journal Contemporary Pediatrics*. 4(2):543-547.

Sung, K., S. Kang, E. Cho, J.B. Park, S. H. Wild, dan S. D. Bryne. 2012. Ferritin Is Independently Associated With the Presence of Coronary Artery Calcium in 12 033 Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 32(10): 2525-2530.

Tan, Y. L., dan G. Kidson-Gerber. 2016. Antenatal Haemoglobinopathy Screening in Australia. *Medical Journal of Australia* 204 (6): 226–31.

Tocco, A. D., S. N. Robledo, Y. Osuna, J. Sandoval-cortez, A. M. Granero, dan N. R. Vettorazzi. 2018. Talanta Development of an Electrochemical Biosensor for the Determination of Triglycerides in Serum Samples Based on a Lipase / Magnetite-Chitosan / Copper Oxide Nanoparticles / Multiwalled Carbon Nanotubes / Pectin Composite. *Talanta* 190: 30–37.

Vidyarni, K. E., M. A. Shodikin, R. Riyanti. 2017. Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar BUN-Kreatinin pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr . Soebandi Jember. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 5(2): 525-530.

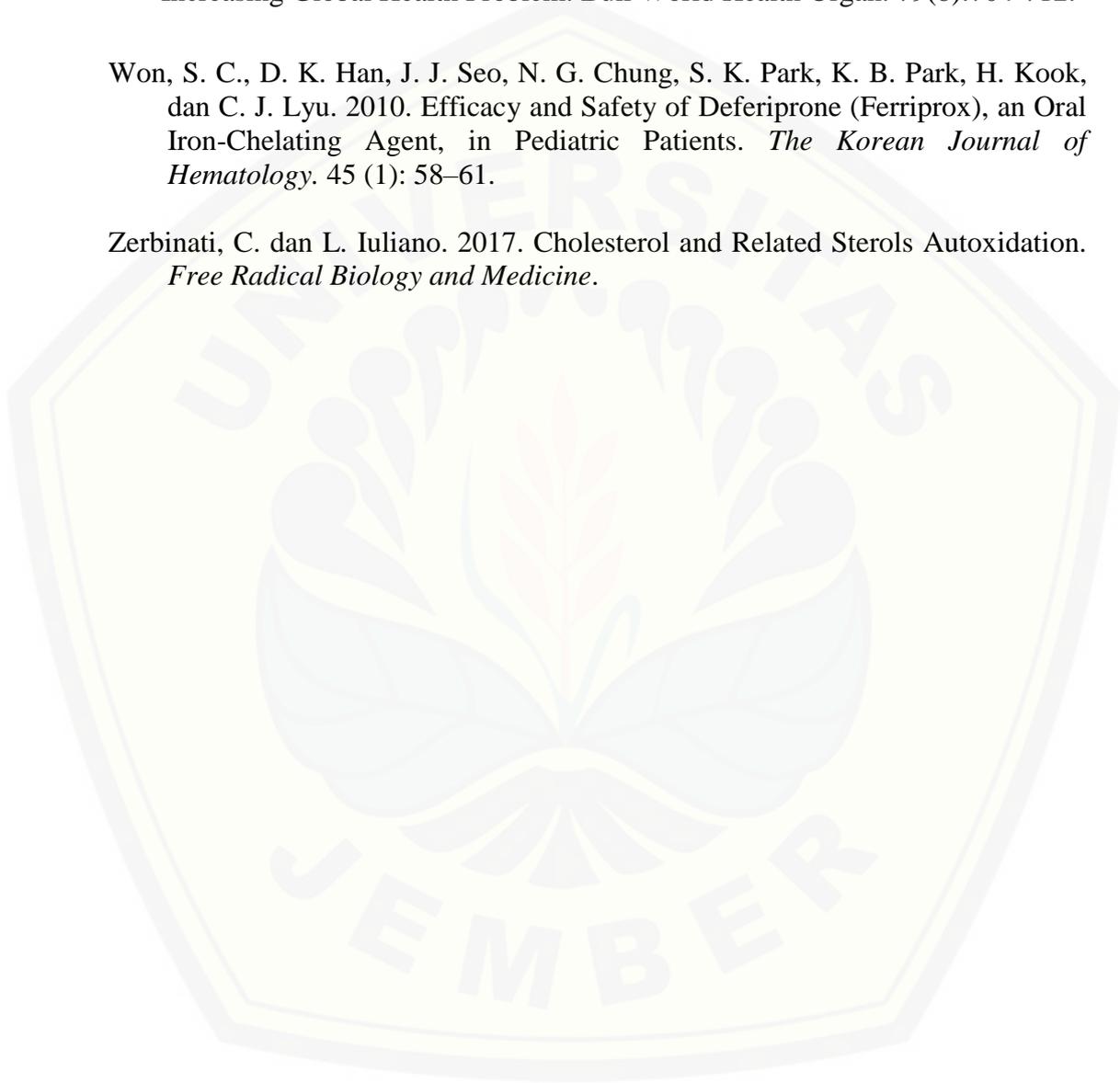
Viprakasit, V. dan S. Ekwattanakit. 2018. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematology Oncology Clinics of North America*. 32 (2): 237–245.

Waldvogel-Abramowski, S., G. Waeber, C. Gassner, A. Buser, B. M. Frey, B. Favrat, dan J. D. Tissot. 2014. Physiology of Iron Metabolism. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 41 (3): 213–21.

Weatherall, D. J., dan J. B. Clegg. 2001. Inherited Haemoglobin Disorders: An Increasing Global Health Problem. *Bull World Health Organ*. 79(8):704-712.

Won, S. C., D. K. Han, J. J. Seo, N. G. Chung, S. K. Park, K. B. Park, H. Kook, dan C. J. Lyu. 2010. Efficacy and Safety of Deferiprone (Ferriprox), an Oral Iron-Chelating Agent, in Pediatric Patients. *The Korean Journal of Hematology*. 45 (1): 58–61.

Zerbinati, C. dan L. Iuliano. 2017. Cholesterol and Related Sterols Autoxidation. *Free Radical Biology and Medicine*.



LAMPIRAN

3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik

 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 : t. 258 /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 KADAR SERUM FERITIN DENGAN PROFIL LIPID PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

Nama Peneliti Utama : Sabrina Nur Faizah  
*Name of the principal investigator*

NIM : 152010101116

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

  
  
dr. Rini Riyanti, Sp.PK

**Tanggapan Anggota Komisi Etik**

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

**Review Proposal** :

- Penelitian mendapat ijin dari pimpinan institusi tempat penelitian dilaksanakan.
- Saran : Adanya kompensasi bagi subyek penelitian.
- Pengambilan darah dilakukan oleh orang yang terampil.
- Mohon dituliskan pada prosedur penelitian dan informed consent banyaknya darah yang akan diambil.
- Mohon pada form penjelasan kepada subyek penelitian dilengkapi dengan manfaat yang bisa didapat dengan mengikuti penelitian ini.
- Peneliti ikut menjaga kerahasiaan data dan hanya menggunakan untuk kepentingan penelitian ini.
- Jalannya penelitian tidak mengganggu kenyamanan subyek penelitian.
- Hasil penelitian disampaikan kepada pimpinan institusi tempat penelitian dilaksanakan.

Mengetahui  
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 14 Desember 2018  
Reviewer

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

### 3.2 Rekomendasi 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 : 56 /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 KADAR SERUM FERITIN DENGAN PROFIL LIPID PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

Nama Penulis : Sabrina Nur Faizah  
NIM. : 152010101116  
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan **"BEBAS PLAGIASI"**  
Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 24 Januari 2019  
Ketua,  
Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah  
  
Dr. H. Yunita Armiyanti, M.Kes  
NIP. 19740604 200112 2 002



## 3.3 Surat Izin Penelitian BAKESBANGPOL

 **PEMERINTAH DAERAH KABUPATEN JEMBER**  
**BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK**  
 Jalan Letjen S Parman No. 89 ■ 337853 Jember

Kepada  
 Yth. Sdr. Dir. RSD dr. Soebandi  
 Dir. RS Jember Klinik  
 Kab. Jember  
 di - JEMBER

**SURAT REKOMENDASI**  
 Nomor : 072/2880/415/2018

Tentang  
**PENELITIAN**

Dasar : 1. Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi penelitian sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Dalam Negeri nomor 7 Tahun 2014 Tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 Tahun 2011;  
 2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penerbitan Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember

Memperhatikan : Surat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember Nomor : 2743/UN25.1.11/LT/2018 perihal Permohonan Ijin Penelitian

**MEREKOMENDASIKAN**

Nama / NIM. : Sabrina Nur Faizah /152010101116  
 Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
 Alamat : Jl. Kalimantan 37 Kampus Tegal Boto Jember  
 Keperluan : Mengadakan Penelitian terkait dengan judul "Hubungan Kadar Feritin dengan Profil Lipid Pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember"  
 Lokasi : RSD dr. Soebandi dan RS Jember Klinik  
 Waktu Kegiatan : Desember 2018

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

1. Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan
2. Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik
3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan.

Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terima kasih.

Ditetapkan di : Jember  
 Tanggal : 03-12-2018

An. KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK  
 KABUPATEN JEMBER  
 Sekretaris

  
 Drs. HERNI WIDODO  
 Pembina Tk. I  
 NIP. 19611224 198812 1 001

Tembusan :  
 Yth. Sdr. : 1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;  
 2. Yang Bersangkutan.

## 3.4 Surat Izin Penelitian 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, 16 Januari 2019

Nomor : 423.4/ 900 /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 : 2743/UN25.1.11/LT/2018 Tanggal 03 Desember 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 : Sabrina Nur Faizah  
 NIM : 152010101116  
 Fakultas : Fakultas Kedokteran UNEJ  
 Judul Penelitian : Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid 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.



Ap. Direktur  
 Wadir SDM & Pendidikan  
Dr. Arief Setyoargo, SH. M. Kes  
 NIP.19631214 199203 1 007

Tembusan Yth:  
 1. Ka.Bag/Kabid/Ka.Inst.terkait ....

### 3.5 Surat Izin Penelitian Rumah Sakit Jember Klinik

 **RS Perkebunan  
Jember Klinik**  
pelayanan profesional sepenuh hati

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-Rupa2/18.070  
Lampiran :  
Perihal : IJIN PENELITIAN

Kepada Yth :  
Dekan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Jember  
di  
Tempat

Menjawab surat No. 2743/UN25.1.11/LT/2018 perihal Permohonan Ijin Penelitian kepada Mahasiswa Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut :

Nama : Sabrina Nur Faizah  
NIM : 152010101116  
Judul : Hubungan Kadar Feritin dengan Profil Lipid 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.

PT. NUSANTARA MEDIKA UTAMA  
RUMAH SAKIT PERKEBUNAN

  
dr. Suratini, MMRS  
Kepala Rumah Sakit

## 3.6 Tabel Rekap Data Umum Penelitian

No.	Nomor Kode Responden	Karakteristik Umum Pasien						
		Jenis Kelamin (L/P)	Usia (Tahun)	Usia Terdiagnosis (Tahun)	Hasil Pemeriksaan Fisik	Hb (g/dL)	Total Transfusi Darah	Terapi Kelasi Besi
1	TH-01	P	5 Tahun 4 Bulan	2 tahun	Tidak ditemukan organomegali	6,7	28	Exjade 1x1/2 Tab
2	TH-02	L	7 Tahun 7 Bulan	2 tahun	Tidak ditemukan organomegali	6,7	46	Exajade
3	TH-03	L	7 Tahun 9 Bulan	2 tahun	Hepatosplenomegali (+)	4,8	42	Exjade 1x1 Tab
4	TH-04	L	9 Tahun 5 Bulan	2 Tahun	Hepatosplenomegali (+)	6,2	76	Exjade 1x1
5	TH-05	L	9 Tahun 6 Bulan	2 tahun	Splenomegali (+)	5,3	64	Feriprox 1x1 Tab
6	TH-06	L	10 Tahun 3 Bulan	2 tahun	Splenomegali (+)	5,6	86	Exjade 1x1 Tab
7	TH-08	L	11 Tahun 6 Bulan	4 tahun	Splenomegali (+)	7,1	63	Exjade 1x1 Tab
8	TH-09	L	12 Tahun	2 tahun	Splenomegali (+)	8,9	95	Exjade 1x1 Tab
9	TH-10	P	12 Tahun 7 Bulan	3 Tahun	Hepatosplenomegali (+)	5,6	92	Exjade 1x1 Tab
10	TH-11	P	14 Tahun 6 Bulan	3 tahun	Splenomegali (+)	7,8	103	Exjade 1x1 Tab
11	TH-12	P	16 Tahun 6 Bulan	3 Tahun	Hepatosplenomegali	6,6	142	Exjade

12	TH-13	L	Bulan 16 Tahun 9 Bulan	3 tahun	(+) Splénomegali (+)	7,8	133	1x1 Tab Exjade 1x1 Tab
13	TH-14	L	17 Tahun	5 Tahun	Hepatosplénomegali (+)	4,2	133	Exjade 1x1 Tab
14	TH-15	L	17 Tahun 3 Bulan	4 tahun	Hepatosplénomegali (+)	5,9	138	Feriprox 1x1 Tab
15	TH-16	L	17 Tahun 10 Bulan	2 tahun	Hepatosplénomegali (+)	8,2	127	Exjade 2x1

### 3.7 Lembar Penjelasan Kepada Responden

#### LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON SAMPEL

Saya Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Sabrina Nur Faizah NIM. 152010101116) sedang melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar simpanan besi dengan tingkat kolesterol total, trigliserid, HDL, dan LDL pasien talasemia mayor di Rumah Sakit di Jember. Penelitian ini melibatkan seluruh pasien yang sesuai dengan kriteria peneliti.

Anda memenuhi kriteria yang dibutuhkan dalam penelitian ini, sehingga peneliti meminta Anda untuk ikut serta dalam penelitian yang akan dilakukan. Jika Anda bersedia untuk berpartisipasi, dengan usia <12 tahun, orang tua Anda akan diminta untuk mengisi dan menandatangani lembar persetujuan. Sementara, jika usia Anda  $\geq 12$  tahun, maka Anda akan diminta untuk mengisi dan menandatangani lembar persetujuan. Setelah lembar persetujuan terisi lengkap, peneliti akan melakukan pengambilan sampel darah sebanyak 5 ml. Manfaat dari penelitian ini adalah Anda dapat mengetahui apakah tingkat kolesterol total, trigliserid, HDL, dan LDL dalam tubuh pasien berlebih atau tidak., serta apakah cadangan besi dalam tubuh pasien berlebih atau tidak. Diharapkan dari hasil tersebut, dapat dikonsultasikan ke dokter yang terkait sehingga diberi penatalaksanaan yang semestinya.

Anda dapat menolak untuk terlibat dalam penelitian ini. Apabila anda memutuskan untuk terlibat, Anda juga memiliki hak untuk mengundurkan diri sewaktu-waktu. Apabila Anda tidak mengikuti instruksi yang telah diberikan oleh peneliti, maka Anda akan dikeluarkan dari penelitian ini. Jalannya penelitian tidak akan mengganggu kenyamanan subyek. Pengambilan darah dapat menyebabkan lebam karena penumpukan darah di luar pembuluh darah. Semua data penelitian hanya digunakan untuk kepentingan penelitian dan akan dijamin kerahasiannya, sehingga tidak memungkinkan orang lain untuk mengetahui identitas Anda. Setelah penelitian ini selesai, data milik responden akan dimusnahkan. Hasil penelitian juga akan disampaikan pada pimpinan institusi tempat penelitian dilaksanakan, yaitu RSD dr. Soebandi dan RS Jember

Klinik. Prosedur dalam penelitian ini tidak memiliki resiko yang membahayakan bagi Anda. Anda diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas terkait dengan 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 Sabrina Nur Faizah, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada nomor 082131038795.

Jember, .....

Tanda Tangan

Ibu Subjek Penelitian

Ayah Subjek Penelitian

Subjek Penelitian

(.....)

(.....)

(.....)

Peneliti

Sabrina Nur Faizah

152010101116

### 3.8 Lembar *Informed Consent*

#### INFORMED CONSENT

##### PERNYATAAN KESEDIAAN MENJADI SUBJEK PENELITIAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama wali :

Alamat :

No. Telp./HP :

menyatakan bersedia memberikan izin bagi anak saya yang bernama :

Nama :

Usia :

Jenis kelamin : Laki-laki/Perempuan

Alamat :

No. Telp./HP :

untuk menjadi subyek penelitian dari :

Nama : Sabrina Nur Faizah

Fakultas : Kedokteran Universitas Jember

dengan judul penelitian “Hubungan Kadar Serum Feritin dengan Profil Lipid pada Pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember”. Semua penjelasan telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya mengerti bahwa bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari peneliti.

Dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari siapapun, saya mengizinkan anak saya untuk ikut serta dalam penelitian ini dengan kondisi :

- a) Data yang diperoleh dari penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya dan hanya dipergunakan untuk kepentingan ilmiah.
- b) Saya boleh memutuskan anak saya untuk keluar/tidak berpartisipasi lagi dalam penelitian ini tanpa harus menyampaikan alasan apapun.

No Sampel :.....

Jember, .....

Ibu Subjek Penelitian

Ayah Subjek Penelitian

Tanda Tangan  
Subjek Penelitian

(.....)

(.....)

(.....)

Peneliti

Sabrina Nur Faizah

152010101116

### 3.9 Tabel Rekap Data Kadar Serum Feritin dan Hasil Pemeriksaan Profil Lipid

No.	Nomor Kode Responden	Feritin (ng/mL)	Profil Lipid			
			Kolesterol Total (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)
1	TH-01	1932,00	208,60	146,45	28,08	151,23
2	TH-02	3429,00	211,39	161,75	61,29	117,75
3	TH-03	4183,00	215,97	187,98	15,93	162,44
4	TH-04	993,60	208,15	135,52	29,16	151,89
5	TH-05	2397,00	210,61	166,12	27,00	150,39
6	TH-06	1194,00	218,65	86,34	22,68	178,70
7	TH-08	1026,00	203,80	143,17	85,59	89,58
8	TH-09	1446,00	217,87	175,96	26,19	156,49
9	TH-10	1653,00	215,30	113,66	22,68	169,89
10	TH-11	3809,00	216,41	100,55	21,33	174,97
11	TH-12	905,30	186,26	149,73	23,49	132,82
12	TH-13	2607,00	152,20	125,68	22,68	104,38
13	TH-14	5886,00	215,52	83,06	17,55	181,36
14	TH-15	2876,00	219,54	104,92	12,69	185,87
15	TH-16	1584,00	220,66	87,43	18,36	184,81

### 3.10 Hasil Analisis Menggunakan Program SPSS

#### a. Uji Normalitas Data

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar_feritin	.165	15	.200*	.893	15	.075
Kolesterol Total	.311	15	.000	.653	15	.000
Trigliserid	.117	15	.200*	.947	15	.477
HDL	.357	15	.000	.671	15	.000
LDL	.201	15	.106	.902	15	.104

a. Lilliefors Significance Correction

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

#### b. Uji Korelasi Spearman Kadar Serum Feritin dengan Kolesterol Total

**Correlations**

			Kadar_feritin	Kolesterol Total
Spearman's rho	Kadar_feritin	Correlation Coefficient	1.000	.240
		Sig. (2-tailed)	.	.388
		N	15	15
	Kolesterol Total	Correlation Coefficient	.240	1.000
		Sig. (2-tailed)	.388	.
		N	15	15

c. Uji Korelasi Spearman Kadar Serum Feritin dengan Triglisericid

**Correlations**

			Kadar_feritin	Triglisericid
Spearman's rho	Kadar_feritin	Correlation Coefficient	1.000	-.089
		Sig. (2-tailed)	.	.752
		N	15	15
	Triglisericid	Correlation Coefficient	-.089	1.000
		Sig. (2-tailed)	.752	.
		N	15	15

d. Uji Korelasi Spearman Kadar Serum Feritin dengan HDL

**Correlations**

			Kadar_feritin	HDL
Spearman's rho	Kadar_feritin	Correlation Coefficient	1.000	-.527*
		Sig. (2-tailed)	.	.044
		N	15	15
	HDL	Correlation Coefficient	-.527*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.044	.
		N	15	15

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

e. Uji Korelasi Spearman Kadar Serum Feritin dengan LDL

**Correlations**

			Kadar_feritin	LDL
Spearman's rho	Kadar_feritin	Correlation Coefficient	1.000	.289
		Sig. (2-tailed)	.	.296
		N	15	15
	LDL	Correlation Coefficient	.289	1.000
		Sig. (2-tailed)	.296	.
		N	15	15

3.11 Hasil Laboratorium



DP Lab 04/001  
CABANG JEMBER  
Jl. A. Yani No 83, Jember  
0331-424052 Fax. 0331-424051

**YKAN**  
Kantor Akreditasi Kesehatan  
Jember  
LM - 002 - 018 Surabaya  
LM - 008 - 018 Jember  
LM - 010 - 018 Jember

**UKAS**  
CERTIFICATE NO. 26488/ANGLU/17/18

**RALK**

\*=Terakreditasi SNI ISO 15189:2012

Dokter Penanggung Jawab : dr. Jane Eveline CT. SpPK

Nama : **TH07/ Perempuan**

No Lab/Tgl : **TH07/ Perempuan**

Tgl Lahir / Umur : / 10 Thn 7 Bln

Tlp / HP :

Pengirim :

Alamat :

Status Hasil : **DIAMBIL**

PEMERIKSAAN	HASIL	NILAI RUJUKAN
1 Hematologi		
Ferritin	22744	7 - 140 ng/mL**

Catatan : Tinggi badan : 99 cm  
Berat badan : 13 kg

\*\*=Nilai Rujukan Sesuai Umur

Sampel :  
Darah 26/12/2018 08:29  
Urine 26/12/2018 08:29

Jember, 27 Desember 2018 14:58:24  
Pemeriksa Print By : Suryohadi



1 dari 1

[www.labparahita.com](http://www.labparahita.com)