



**KARAKTERISTIK TROPONIN I DAN FERITIN
PADA PASIEN *THALASSEMIA* β
MAYOR DI JEMBER**

SKRIPSI

Oleh
Putri Andini Larasati
NIM 162010101122

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



**KARAKTERISTIK TROPONIN I DAN FERITIN
PADA PASIEN *THALASSEMIA* β
MAYOR DI JEMBER**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh
Putri Andini Larasati
NIM 162010101122

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya;
2. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda Perngadi dan Ibunda Umiati yang selalu memberikan bimbingan, kasih sayang, dan do'a tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
3. Kakak-kakak saya Ryan Ary Setiawan, Yudha Satria Dermawan, Trifena Happy Krisyanti Limbong, dan Nian Agustika yang senantiasa mendoakan, memberikan dukungan, dan semangat yang memotivasi saya;
4. Guru-guru saya sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu yang bermanfaat sampai pada tahap ini;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

Orang-orang beriman, jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu,
sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar.

(Terjemahan Surat Al-Baqarah ayat 153)*)



*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2004. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*
Bandung: Penerbit Marwah

PERNYATAAN

Saya bertandatangan di bawah ini:

nama : Putri Andini Larasati

NIM : 162010101122

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Karakteristik Troponin I dan Feritin pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 16 Maret 2020

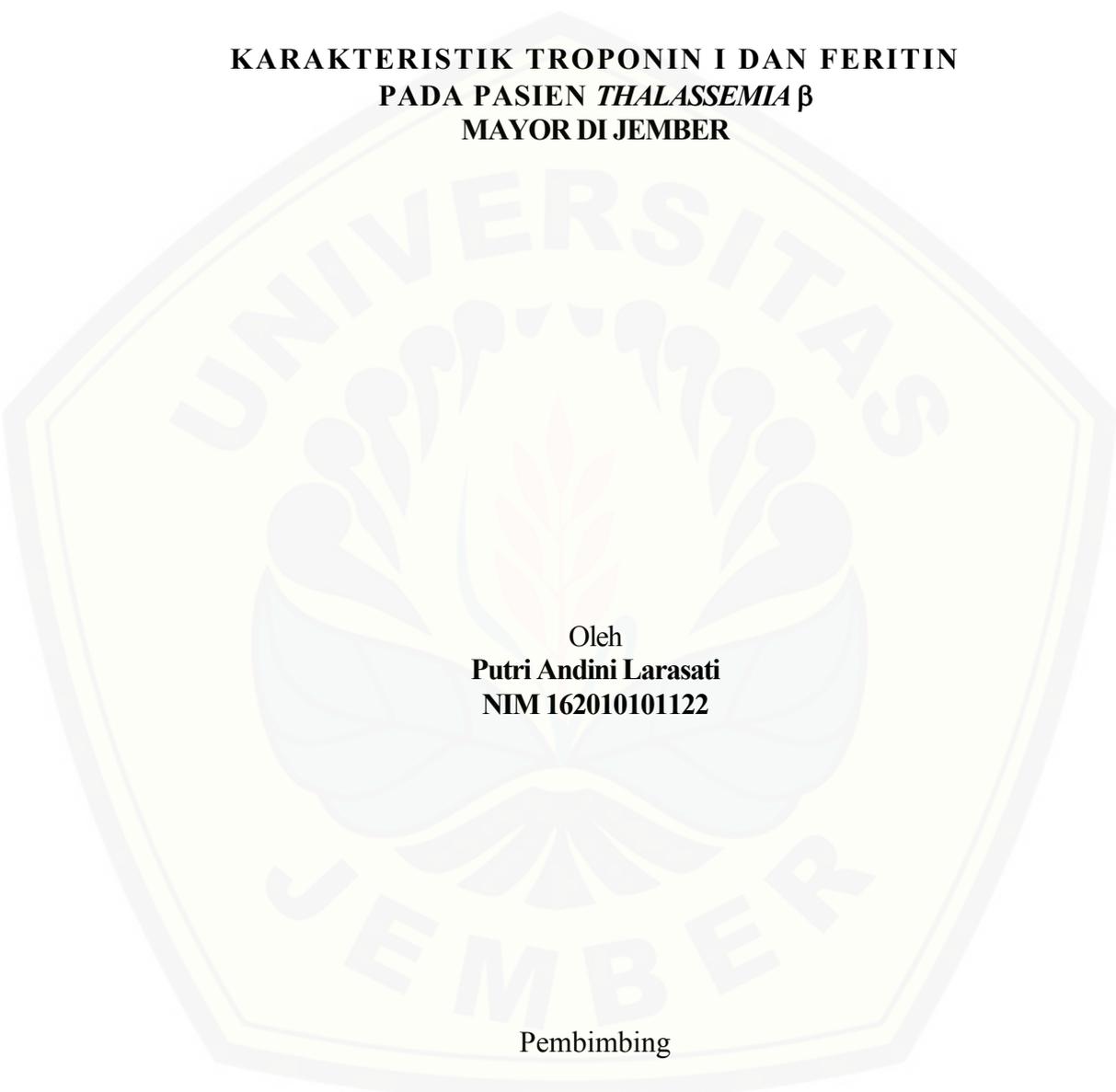
Yang menyatakan,

Putri Andini Larasati

NIM 162010101122

SKRIPSI

**KARAKTERISTIK TROPONIN I DAN FERITIN
PADA PASIEN *THALASSEMIA* β
MAYOR DI JEMBER**



Oleh
Putri Andini Larasati
NIM 162010101122

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Erfan Efendi, Sp. An

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Karakteristik Troponin I dan Feritin pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Jember” karya tulis Putri Andini Larasati telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 26 Maret 2020

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

Anggota I,

Dr. dr. Aris Prasetyo, M.Kes
NIP 196902031999031001

dr. Irawan Fajar Kusuma, M. Sc., Sp. PD
NIP 198103032006041003

Anggota II,

Anggota III,

Dr. dr. Rini Riyanti, Sp. PK
NIP 197203281999032001

dr. Erfan Efendi, Sp. An
NIP 196803281999031001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Supangat, M. Kes., Ph. D., Sp. BA.
NIP 197304241999031002

RINGKASAN

Karakteristik Troponin I dan Feritin pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Jember; Putri Andini Larasati, 162010101122; 2020; 57 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Thalassemia β mayor merupakan kelainan darah hereditas yang disebabkan oleh penurunan sintesis rantai β globin sehingga sintesis hemoglobin rusak dan kelebihan α globin. Sintesis yang tidak seimbang dapat mengurangi produksi eritrosit dan menyebabkan anemia. Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 menunjukkan di Indonesia pada tahun 2015 jumlah penyandang *thalassemia* mencapai 7.029 pasien dan menurut Kementerian Kesehatan tahun 2018 kematian pada pasien *thalassemia* β mayor diakibatkan kelainan jantung diperkirakan mencapai 71%. Terapi dengan transfusi darah seumur hidup perlu dilakukan pada pasien *thalassemia* β mayor setiap 2-5 minggu sekali untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang lebih tinggi dari 9-10,5 g/L. Namun, transfusi yang berulang pada pasien *thalassemia* β mayor akan menyebabkan kelebihan zat besi di dalam tubuh. Kelebihan besi dapat ditandai dengan peningkatan kadar feritin. Kelebihan besi pada jantung menyebabkan transferin menjadi jenuh dan besi bebas berada dalam sirkulasi dan memasuki kardiomyosit. *Free Iron* yang terbentuk akan mengalami peningkatan melalui reaksi fenton sehingga terjadi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memicu terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid pada sel endotel pada arteri koroner sehingga terjadi aterosklerosis dan hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya *infark miokard* dengan pelepasan troponin I. Troponin I merupakan *biomarker* untuk *infark miokard*.

Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif. Penelitian dilaksanakan di Poli Anak RSD dr. Seobandi dan Rumah Sakit Jember Klinik dan Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi pada Desember 2019-Januari 2020. Sampel penelitian menggunakan teknik *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data pada penelitian ini menggunakan data primer hasil pemeriksaan kadar feritin dan troponin I dari Laboratorium Patologi Klinik dan data sekunder dari rekam medis pasien.

Hasil penelitian diperoleh 13 sampel pasien *thalassemia* dengan kelompok usia 1 sampai 18 tahun. Kadar feritin meningkat pada pasien *thalassemia* β mayor dengan rata-rata 2728,69 ng/mL, kadar feritin minimum 282 ng/mL dan maksimum 6283 ng/mL. Pemeriksaan troponin I menunjukkan hasil negatif atau dalam keadaan normal pada keseluruhan sampel.

PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT Yang Maha Esa, atas segala limpahan rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Karakteristik Troponin I dan Feritin pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Jember”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. dr. Supangat, M. Kes., Ph. D., Sp. BA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dr. dr. Rini Riyanti, Sp. PK selaku dosen pembimbing utama dan dr. Erfan Efendi, Sp. An selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penyusunan skripsi ini;
3. Dr. dr. Aris Prasetyo, M. Kes dan dr. Irawan Fajar Kusuma, M. Sc., Sp. PD selaku dosen penguji saya yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun serta bimbingan dalam menyusun skripsi ini;
4. Direktur dan jajaran staf RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik yang telah memberikan izin dan membantu dalam proses penelitian;
5. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama menjadi mahasiswa;
6. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda Perngadi dan Ibunda Umiati, yang tidak pernah lelah memberikan doa, dukungan, bimbingan, motivasi, serta kasih sayang yang tiada henti;
7. Saudaraku tercinta, Ryan Ary Setiawan, Yudha Satria Dermawan, Trifena Happy Krisyanti Limbong, dan Nian Agustika, yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, dan kasih sayang;
8. Sahabat saya sejak SMA, Atikah Nabila Menzano, Shofia Fitriyanti, Nurul Huda, dan Nita Ainindia, yang telah memberi doa, dukungan, dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini;

9. Teman perjuangan satu penelitian, Fantya Cerebella Aslamy dan Nanda Rizki Yulinar Pramesti, yang selalu memberi dukungan, semangat, dan bantuan selama menyusun skripsi ini;
10. Sahabat tercinta sejak MABA, Auraria Rahmiadhani, Fantya Cerebella Aslamy, Afita Novira Tsania, dan Wilsa Patricia yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan bantuan selama menempuh pendidikan.
11. Teman-teman LIGAMEN FK 2016, yang selalu memberikan semangat dan dukungan kepada penulis;
12. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih atas segala bantuan dan kerjasamanya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata 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, 16 Maret 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Thalassemia</i>	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Patofisiologi.....	7
2.1.4 Klasifikasi	8
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	10
2.1.6 Diagnosis	10
2.1.7 Penatalaksanaan.....	12
2.1.8 Pencegahan.....	14
2.1.9 Prognosis	14
2.1.10 Komplikasi	15
2.2 Metabolisme Besi.....	17
2.2.1 Feritin	18
2.3 Stres Oksidatif	19
2.4 Troponin I	20
2.5 Kelebihan Zat Besi terhadap Troponin I.....	21
2.6 Kerangka Konsep.....	24
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Pelaksanaan	26
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	26
3.3.1 Populasi Penelitian	26

3.3.2 Sampel Penelitian	26
3.3.3 Kriteria Sampel.....	26
3.3.4 Besar Sampel.....	27
3.3.5 Teknik Pengambilan Sampel.....	28
3.4 Jenis dan Sumber Data	28
3.5 Variabel Penelitian	28
3.6 Definisi Operasional.....	28
3.6.1 Kadar Feritin.....	28
3.6.2 Troponin I.....	28
3.7 Instrumen Penelitian	29
3.7.1 Rekam Medis.....	29
3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin	29
3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Troponin I	29
3.8 Prosedur Pengambilan Data.....	30
3.8.1 Uji Kelayakan.....	30
3.8.2 Perizinan.....	30
3.8.3 <i>Informed Consent</i>	30
3.8.4 Pengambilan Data.....	30
3.9 Penyajian Data	32
3.10 Alur Penelitian	32
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Hasil Penelitian	33
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian	33
4.1.2 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Feritin dan Troponin I.....	34
4.2 Pembahasan	36
4.2.1 Karakteristik Sampel	36
4.2.2 Kadar Feritin dengan Troponin I.....	38
4.2.3 Keterbatasan Penelitian	40
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN.....	50

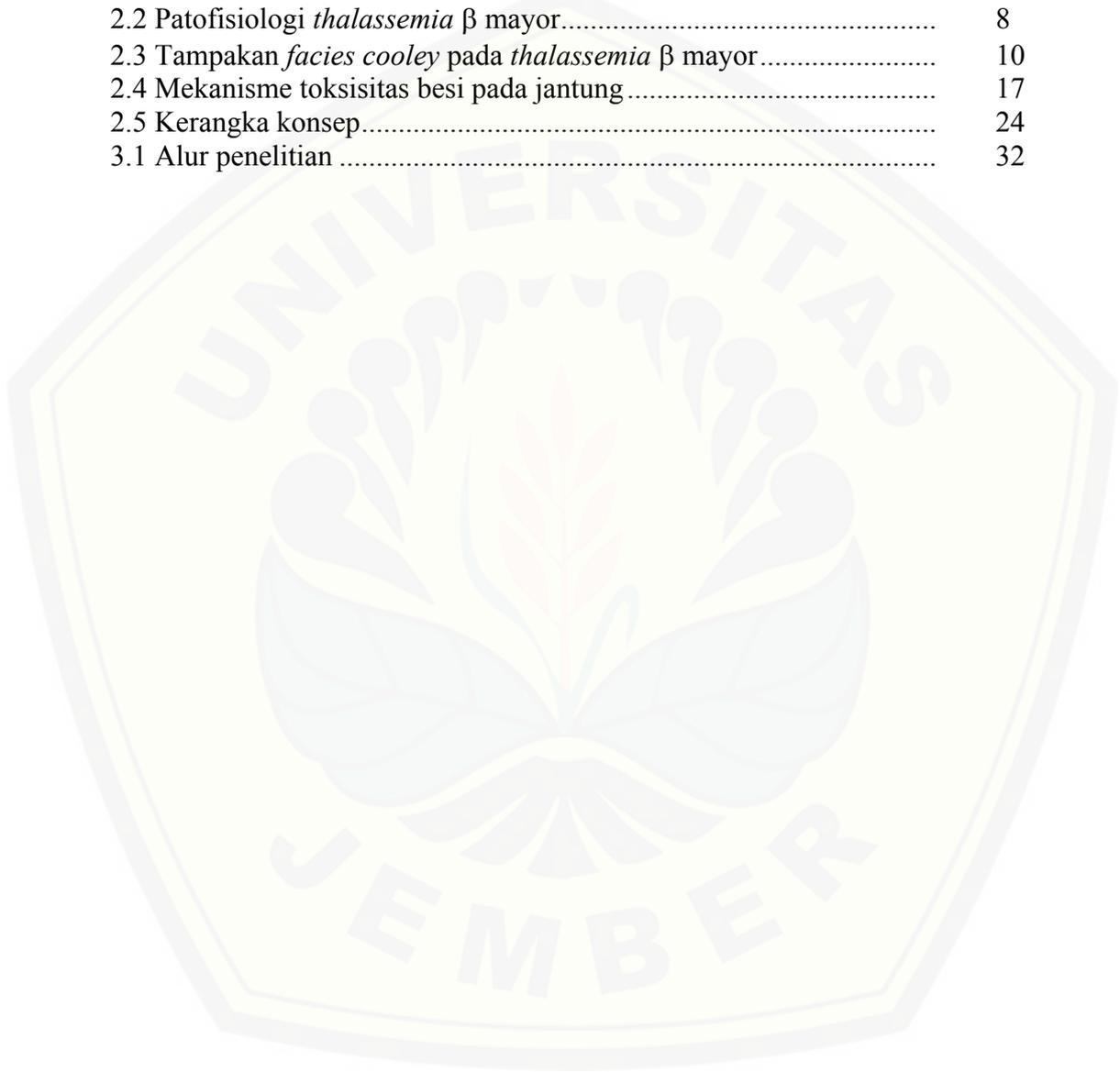
DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Karakteristik umum pasien <i>thalassemia</i> β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik	34
4.2 Karakteristik hasil pemeriksaan kadar feritin dan troponin I.....	35
4.3 Hasil pemeriksaan laboratorium kadar feritin dan troponin I.....	35



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Distribusi gen pembawa sifat <i>thalassemia</i> β dan HbE di Indonesia.....	7
2.2 Patofisiologi <i>thalassemia</i> β mayor.....	8
2.3 Tampak <i>facies cooley</i> pada <i>thalassemia</i> β mayor.....	10
2.4 Mekanisme toksisitas besi pada jantung.....	17
2.5 Kerangka konsep.....	24
3.1 Alur penelitian	32



DAFTAR SINGKATAN

β	: Beta
α	: Alfa
WHO	: <i>World Health Organization</i>
UNICEF	: <i>United Nations International Children's Emergency Fund</i>
FKUI	: Fakultas Kedokteran Indonesia
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RI	: Republik Indonesia
g	: Gram
L	: Liter
Kemendes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
dL	: Desiliter
μm	: Mikrometer
HbF	: <i>Fetal Hemoglobin</i>
HbA	: Hemoglobin Dewasa
HbA₁	: Hemoglobin Alfa 1
HbA₂	: Hemoglobin Alfa 2
δ	: Delta
γ	: Gamma
EPO	: Eritropoietin
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
MHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
RDW	: <i>Red Blood Cell Distribution</i>
fL	: Femtoliter
pg	: Pikogram
mL	: Mililiter
kg	: Kilogram
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
Ca	: <i>Calcium</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
mg	: Miligram
IRP	: <i>Insulin Related Peptide</i>
DMT	: <i>Divalent Metal Transporter</i>
SCL40A1	: <i>Solute Carrier 40 Member 1</i>
FPN	: <i>Ferroportin</i>
Mb	: Myoglobin
kDa	: Kilo Dalton
Fe	: <i>Ferrum</i>
L	: <i>Light</i>
H	: <i>Heavy</i>
RES	: <i>Retikuloendtholiale System</i>
ng	: Nanogram

μL : Mikroliter
RSD : Rumah Sakit Daerah
KSMF : Kelompok Staf Medis Fungsional



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia β mayor merupakan kelainan darah yang terjadi akibat defisiensi pembentukan rantai β globin yang merupakan komponen penyusun pada molekul hemoglobin normal. Berdasarkan defisiensi pembentukan rantai globin *thalassemia* dapat dibedakan menjadi dua jenis, *thalassemia* β dan *thalassemia* α . Berdasarkan gejala klinis selain *thalassemia* β mayor terdapat *thalassemia* β intermedia dan *thalassemia* β minor (Suryani dkk., 2015).

Indonesia termasuk negara yang memiliki angka pembawa sifat *thalassemia* yang tinggi. Penelitian epidemiologi membuktikan bahwa di Indonesia terdapat sekitar 3-10% pembawa sifat *thalassemia* β (Kemenkes RI, 2018). Menurut *World Health Organization* (WHO), pembawa sifat *thalassemia* di dunia sekitar 5% dari seluruh populasi. *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF) memperkirakan di India terdapat 29,7 juta pembawa sifat *thalassemia* β (Rejeki dkk., 2012). Pembawa sifat *thalassemia* β sebagian besar berada di negara berkembang yaitu sekitar 1,5% dari populasi dunia atau 80 sampai 90 juta penduduk. Asia Tenggara termasuk pembawa sifat *thalassemia* β yang paling banyak ditemukan dengan frekuensi *carrier* 15% (Wulandari, 2018). Sekitar 300.000–500.000 bayi baru lahir yang mengalami kelainan hemoglobin berat, serta lebih dari 50.000 anak meninggal akibat *thalassemia* dan sekitar 80% dari kejadian tersebut terjadi di negara berkembang. Data dari Pusat Talasemia, Departemen Ilmu Kesehatan Anak di FKUI-RSCM, terdapat 1.723 pasien sampai dengan bulan Mei 2014, dan setiap tahunnya jumlah pasien terus meningkat sekitar 75-100 orang. Rentang usia pasien *thalassemia* berkisar antara 11-14 tahun dan usia pasien tertua pada saat ini yaitu 43 tahun. Pada tahun 2015 penyandang *thalassemia* mengalami peningkatan hingga 7.092 pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Terapi standar yang diberikan kepada pasien *thalassemia* β mayor berupa transfusi darah dan kelasi besi seumur hidup. Transfusi darah diberikan setiap 2 sampai 5 minggu sekali guna mempertahankan kadar hemoglobin yang lebih tinggi

dari 9-10,5 g/dL (Cappellini dkk., 2014). Tranfusi darah yang diberikan secara berulang dapat mengakibatkan kelebihan zat besi (*iron overload*) pada organ viseral. Kelebihan zat besi tersebut ditandai dengan adanya peningkatan kadar serum feritin. Feritin merupakan protein pengikat zat besi yang dapat ditemukan pada berbagai organ seperti hati, jantung, ginjal, dan limpa. Serum feritin menjadi suatu *marker* penting pada penentuan jumlah besi total dalam tubuh dan memiliki peranan dalam berbagai kondisi seperti neurodegenerasi, penyakit malignansi, dan inflamasi (Knovich dkk., 2009).

Jantung merupakan organ utama yang mengalami penumpukan zat besi. Penumpukan besi dapat terjadi di dalam sel miokardium dan jaringan parenkim. Akibat penumpukan besi tersebut menyebabkan terjadinya reaksi katalisis yang membentuk hidroksi radikal bebas sehingga terjadi peroksidasi lipid di mitokondria, lisosom dan membran sel yang akan mengakibatkan kerusakan sel, kematian jaringan hingga akhirnya terjadi kerusakan pada organ jantung (Subroto dan Advani, 2003).

Anak-anak dengan *thalassemia* β mayor berisiko mengalami kelainan pada jantung salah satunya *infark miokard*. Kematian akibat kelainan jantung pada *thalassemia* β mayor diperkirakan mencapai 71%. Data yang diperoleh pusat *thalassemia* RSCM Jakarta yaitu didapatkan pasien dengan komplikasi jantung dengan usia rata-rata 15 tahun. Kematian akibat kelainan jantung pada *thalassemia* terjadi pada usia 15-30 tahun, bahkan pada usia 10 tahun pernah juga terjadi komplikasi jantung (Kemenkes RI, 2018).

Troponin I merupakan salah satu subunit dari protein yang mengontrol interaksi aktin dan miosin melalui kalsium yang menghasilkan kontraksi dan relaksasi otot dan sebagai petanda terhadap adanya jejas miokard. Troponin I berfungsi dalam menghambat aktivitas ATPase aktomiosin. Troponin I memiliki spesifik terhadap otot jantung dengan sensitivitas tes yang tinggi. Spesifisitas dan sensitivitas yang dimiliki oleh troponin I menjadikannya sebagai *biomarker* dalam mendiagnosis *infark miokard* (Samsu dan Sargowo, 2007). Oleh karena itu, diagnosis dini *infark miokard* pada pasien *thalassemia* β mayor sangat penting untuk kelangsungan hidup.

Penelitian mengenai karakteristik troponin I dan feritin pasien *thalassemia* β mayor di Jember belum ada. Pentingnya mengetahui karakteristik troponin I dan feritin adalah dapat mengetahui keadaan troponin I dan feritin pasien *thalassemia* β mayor, mengetahui apa yang akan terjadi jika keadaan troponin I positif, serta mengetahui keadaan pasien apabila feritin yang berlebihan terdapat dalam tubuhnya.

Bertolak dari latar belakang di atas, maka peneliti mengambil judul penelitian “Karakteristik Troponin I dan feritin pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Jember”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dibuat maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana karakteristik troponin I dan feritin pada pasien *thalassemia* β mayor di Jember?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Penelitian Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui karakteristik troponin I dan feritin pada pasien *thalassemia* β mayor di Jember.

1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui kadar feritin pada pasien *thalassemia* β mayor di Jember.
- b. Mengetahui troponin I pada pasien *thalassemia* β mayor di Jember.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut.

- a. Bagi institusi pendidikan, menambah bahan kepustakaan dan sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

- b. Bagi pelayanan kesehatan, memberikan informasi karakteristik troponin I dan feritin agar mengetahui prognosis yang terjadi pada organ jantung pada pasien *thalassemia* β mayor.
- c. Bagi pasien, sebagai langkah pengawasan dan penanganan terhadap komplikasi *thalassemia* β mayor pada organ jantung.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Thalassemia*

2.1.1 Definisi

Thalassemia merupakan suatu kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal resesif yang ditandai dengan penurunan atau tidak adanya sintesis rantai α globin atau β globin yang membentuk hemoglobin (Angastiniotis dan Lobitz, 2019). *Thalassemia* adalah suatu kata yang berasal dari bahasa Yunani yaitu “*thalassa*” yang berarti laut dan “*haima*” yang berarti darah (Galanello dan Origa, 2010). Akibat dari adanya penurunan atau tidak adanya sintesis rantai globin tersebut, *thalassemia* dapat dibedakan menjadi *thalassemia* α dan *thalassemia* β . Berdasarkan gejala klinis selain *thalassemia* β mayor terdapat *thalassemia* β intermedia dan *thalassemia* β minor (Suryani dkk., 2015).

Thallasemia β mayor (biasa disebut anemia *Cooley*) adalah kelainan darah hereditas yang disebabkan oleh tidak ada atau berkurangnya rantai β globin sehingga sintesis hemoglobin rusak dan kelebihan α globin. Sintesis yang tidak seimbang dapat mengurangi produksi eritrosit dan menyebabkan anemia (Artuso dkk., 2018). Anemia berat menjadi tanda dari *thalassemia* β mayor dengan kisaran Hb 1-7 g/dL (Rachmilewitz dan Giardina, 2011). Sel mikrositik pada *thalassemia* β mayor mengalami perubahan bentuk abnormal seperti, eritrosit berinti (*eritroblast*), *small fragment*, dan sel target. Mikrositik adalah sel darah merah yang memiliki ukuran $<6\mu\text{m}$ yang mana ukuran sel tersebut lebih kecil dari ukuran normal. Sel darah merah (eritrosit) yang muda adalah eritroblas yang memiliki ukuran sama dengan ukuran sel darah putih tetapi inti sel nya cenderung keluar, *small fragment* adalah pecahan sel darah merah sedangkan sel target adalah sel darah merah yang memiliki bentuk menyerupai mata sapi (Suryani dkk., 2018).

2.1.2 Epidemiologi

Thalassemia merupakan suatu kelainan darah yang paling umum ditemukan. Penyebaran *thalassemia* dimulai dari Mediterania, Timur Tengah,

sebagian Asia Tengah, India, Cina Selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, Kepulauan Pasifik, dan Indonesia. Prevalensi pembawa gen *thalassemia* terbanyak di Siprus (14%), Saardinia (10%) dan wilayah Tenggara Dunia (10%) dan Asia Tenggara (Tari dkk., 2018). Pembawa *thalassemia* β sebagian besar berada di negara berkembang yaitu sekitar 1,5% dari populasi dunia atau 80 sampai 90 juta penduduk. Insidensi individu 1:100.000 penduduk per tahun di seluruh dunia menunjukkan adanya gejala *thalassemia* dan di negara-negara Uni Eropa 1:10.000 orang. Menurut *Thalassemia International Federation*, penyandang *thalassemia* mayor hanya sekitar 200.000 yang bertahan hidup dan tercatat menerima pengobatan teratur di seluruh dunia. *Thalassemia* β paling banyak ditemukan di Asia tenggara, dengan frekuensi *carrier* sekitar 15% (Wulandari, 2018).

Frekuensi gen untuk *thalassemia* β bervariasi antara 1-9% di Asia Tenggara. Penderita *thalassemia* di Thailand terdapat 1% dari 60 juta penduduk dan 20 juta diantaranya merupakan pembawa *thalassemia*. *Thalassemia* beta menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat penduduk China, Malaysia, dan Malay, dimana sekitar 4,5% adalah pembawa sifat *thalassemia* (Fucharoen dan Winichagoon, 2011).

Indonesia termasuk negara Asia Tenggara dengan frekuensi gen *thalassemia* yang tinggi. Penelitian epidemiologi membuktikan bahwa frekuensi gen *thalassemia* β di Indonesia berkisar 3-10% seperti yang terlihat pada Gambar 2.1. Data dari Pusat *Thalassemia*, Departemen Ilmu Kesehatan Anak di FKUI-RSCM, hingga bulan Mei 2014 dengan rentang usia terbanyak antara 11-14 tahun terdapat 1.723 pasien. Peningkatan jumlah pasien baru mencapai 75-100 orang per tahun, sedangkan usia 43 tahun adalah usia tertua pasien hingga saat ini. Pada tahun 2015 jumlah penyandang *thalassemia* mencapai 7.029 pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2017).



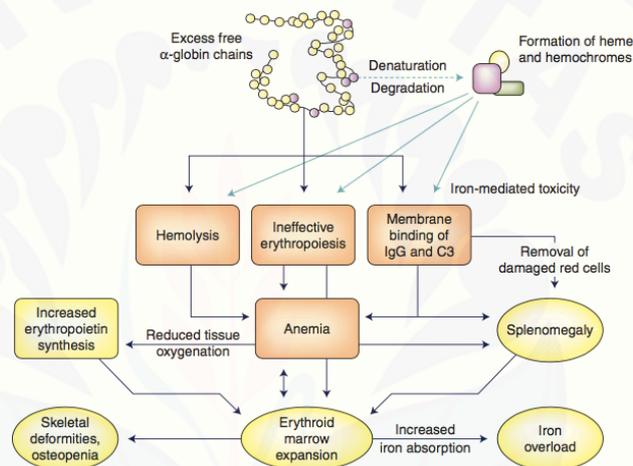
Gambar 2.1 Distribusi gen pembawa sifat *thalassemia* β dan HbE di Indonesia (Sumber: Kemenkes Republik Indonesia, 2018)

2.1.3 Patofisiologi

Secara fisiologis, hemoglobin terdiri dari sepasang rantai α dan sepasang rantai globin yang lain, masing-masing membawa molekul heme dengan besi. Rantai globin non- α dapat berupa rantai β yang digabungkan dengan rantai α membentuk hemoglobin dewasa (HbA), sedangkan rantai α dan rantai δ membentuk sebagian kecil dari hemoglobin dewasa (HbA₂). Akhirnya, rantai α dan γ membentuk hemoglobin janin (HbF). Produksi rantai globin diatur oleh globin α pada kromosom 16 dengan dua gen globin *HBA1* dan *HBA2*, dan globin β pada kromosom 11 dengan gen untuk rantai globin γ , δ , dan β . Pada *thalassemia*, keseimbangan ini terganggu oleh produksi salah satu rantai globin. Jika rantai globin α tidak diproduksi dalam jumlah yang memadai akan ada akumulasi rantai globin β atau dapat diartikan sebagai *thalassemia* α , jika rantai globin β tidak cukup diproduksi maka rantai globin α akan menumpuk atau dapat diartikan sebagai *thalassemia* β (Angastiniotis dan Lobitz, 2019).

Thalassemia β terjadi akibat berkurangnya jumlah rantai globin β atau tidak adanya rantai globin β yang menyebabkan jumlah rantai globin α berlebihan sehingga dapat mengendap pada percursor eritrosit pada sumsum tulang. Akibatnya, usia sel darah merah memendek dan eritropoiesis yang tidak efektif meningkat. Mutasi gen globin β yang menyebabkan *thalassemia* terjadi pada kromosom 11. Lebih dari 200 mutasi telah ditemukan sebagai penyebab *thalassemia* β mayor (Galanello dan Origo, 2010).

Eritropoiesis yang tidak efektif dapat memicu hilangnya sel darah merah di limpa. Di sisi lain, hemolisis dapat terjadi karena anemia menyebabkan timbulnya oksigen aktif yang mengakibatkan oksidasi Hb dan sel membran. Oksigen yang teraktivasi dapat meningkatkan eritropoietin (EPO). Eritropoietin menyebabkan hiperplasia normoblastik dan meningkatkan hematopoiesis 25 hingga 30 kali secara normal dan perluasan sumsum tulang yang pada akhirnya akan menyebabkan deformitas tulang seperti yang terlihat pada Gambar 2.2. Anemia jangka panjang dan berat dan peningkatan prekursor eritrosit juga menyebabkan hepatosplenomegali dan hematopoiesis ekstra meduler (Tari dkk., 2018).



Gambar 2.2 Patofisiologi *thalassemia* β (Sumber: Nienhuis dan Nathan, 2012)

2.1.4 Klasifikasi

Menurut diagnostik klinis dan laboratorium, *thalassemia* β dapat dibedakan menjadi tiga jenis :

a. *Thalassemia* β Minor

Thalassemia β minor merupakan penyakit yang dapat diwarisi oleh gen β^0 (non-sintesis) dan gen β^+ (sintesis berkurang). *Thalassemia* ini bersifat heterozigot yang mana hanya satu alel dari gen yang mengalami defek pada kromosom 11, sedangkan alel yang lainnya normal (Tari dkk., 2018).

Diagnosis *thalassemia* β minor dilakukan dengan mengesampingkan adanya kekuaranan zat besi, yang dapat mengubah tingkat HbA₂ yang biasanya

meningkat. Pemeriksaan hapusan darah tepi yang dilakukan biasanya eritrosit yang terlihat bersifat hipokromik dan mikrositik (MCV <79 fL) (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

Manifestasi klinis yang ditunjukkan oleh pasien *thalassemia* β minor biasanya ringan dan memiliki kualitas hidup yang lebih baik. Sebagian besar karier, menunjukkan anemia tidak signifikan secara klinis dan tidak memerlukan pengobatan khusus, meskipun pembawa biasanya mengalami splenomegali, deformitas skeletal, ulkus tungkai, atau kolelitiasis. Wanita hamil pada *thalassemia* β minor mengalami anemia yang signifikan (Hb 7 g/dL) dan biasanya terjadi pada trimester ketiga. Pasien dengan kondisi tersebut membutuhkan asam folat 1-5 mg/hari dan terapi transfusi suportif (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

b. *Thalassemia* β Intermedia

Pasien dengan *thalassemia* β intermedia cenderung mengalami anemia hemolitik sedang hingga berat dan dapat mempertahankan kadar Hb > 7 g/dL tanpa melakukan terapi transfusi. Pasien ini mengalami gejala yang lebih ringan karena ketidakseimbangan subunit α dan non- α globin yang lebih ringan dibandingkan pada pasien *thalassemia* β mayor, yang mana akumulasi subunit- α berkurang sehingga menyebabkan eritropoiesis tidak efektif (Forget dan Bunn, 2013).

Pasien *thalassemia* β intermedia akan menunjukkan gejala klinis antara usia 2 hingga 6 tahun (Tari dkk., 2018). Pada umumnya, pasien *thalassemia* β intermedia mengalami pertumbuhan, perkembangan dan pematangan seksual yang lebih baik dibandingkan dengan *thalassemia* β mayor dan dapat bertahan hidup lebih lama sebelum meninggal karena komplikasi anemia kronis dengan hipertensi pulmonal, gagal hepar, atau penyakit jantung karena kelebihan zat besi (Rachmilewitz dan Giardina, 2011).

c. *Thalassemia* β Mayor

Thalassemia β mayor disebut juga *Colley* anemia yang mana ditandai dengan anemia berat (Hb 1-7 g/dL) disebabkan karena kekurangan HbA ($\alpha_2\beta_2$). Ketidakmampuan dalam produksi rantai β menyebabkan kelebihan rantai α pada tahap awal dan akhir dari eritroblas polikromatik (Regar, 2009). Gejala klinis

thalassemia β mayor akan terlihat ketika HbA menggantikan HbF. Anemia pada pasien ini terjadi disebabkan karena eritropoiesis yang tidak efektif dan usia sel darah merah yang memendek (Wulandari, 2018).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis *thalassemia* β mayor akan terlihat dalam dua tahun pertama kehidupan. Bayi yang terdiagnosis penyakit ini akan tampak pucat, gangguan pertumbuhan, nafsu makan menurun, dan pembesaran progresif perut akibat dari adanya pembesaran hati dan pembesaran limpa (Mazzone dkk., 2009). Perubahan skeletal yang terjadi pada pasien ini mencakup deformitas pada tulang panjang tungkai dan perubahan yang khas pada kraniofasial (eminensia malar yang menonjol, *bossing* tengkorak, hipertrofi *maxillae* yang cenderung untuk mengekspos gigi atas, dan kecenderungan mata mongoloid) seperti yang terlihat pada Gambar 2.3 (Nigam dkk., 2017).



Gambar 2.3 Tampak *facies cooley* (Sumber: Singh dan Varma, 2014)

2.1.6 Diagnosis

Penegakan diagnosis *thalassemia* dapat dilakukan berdasarkan kriteria anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium.

a. Anamnesis

Diagnosis *thalassemia* pada pasien sangat penting dilakukan dengan mengetahui usia awal menyandang *thalassemia*, ras, riwayat keluarga dan tumbuh kembang anak (Wiradnyana, 2015). Oleh karena itu, kita perlu menanyakan beberapa hal berikut saat anamnesis :

- 1) Pucat kronik; usia awal terjadinya pucat pada pasien perlu ditanyakan. Umumnya, usia awitan pucat *thalassemia* β didapatkan pada usia yang lebih tua.
- 2) Riwayat transfusi berulang; *thalassemia* β mayor memerlukan transfusi berkala untuk mengatasi gejala anemia.
- 3) Riwayat keluarga dengan *thalassemia* dan transfusi berulang.
- 4) Perut buncit; adanya hepatosplenomegali menyebabkan perut tampak buncit.
- 5) Etnis dan suku tertentu; ras Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara memiliki angka kejadian *thalassemia* yang lebih tinggi. *Thalassemia* di Indonesia paling banyak ditemukan di Jawa 6-8%, Palembang 9%, dan Makassar 8%.
- 6) Riwayat tumbuh kembang dan pubertas terlambat (Kemenkes RI, 2018).

b. Pemeriksaan Fisik

Pasien *thalassemia* β mayor pada pemeriksaan fisik akan terlihat pucat karena anemia, ikterus karena adanya pembesaran organ seperti splenomegali dan hepatomegali (Wiradnyana, 2015). Pada pemeriksaan fisik juga didapatkan tanda retardasi pertumbuhan, kelemahan otot, genu valgum, perkembangan massa dari hematopoiesis ekstrasplenukuler, ulkus tungkai, dan perluasan sumsum tulang yang menyebabkan perubahan skeletal (Galanello dan Origo, 2010).

c. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium secara umum biasanya dilakukan pemeriksaan darah lengkap *Complete Blood Count* (CBC) khususnya untuk memeriksa nilai rerata eritrosit seperti *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) (Nuryanti, 2013). *Thalassemia* β mayor dapat ditandai dengan adanya penurunan kadar Hb <7 g/dL, MCV antara 50-60 fL dan MCH antara 12-18 pg (Kemenkes RI, 2018). *Thalassemia* minor biasanya ditandai dengan penurunan MCV dan MCH, dengan peningkatan kadar Hb A₂ (Galanello dan Origo, 2010).

Pemeriksaan hapusan darah tepi pada *thalassemia* β mayor akan tampak anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan *tear-drop*),

mikrositik hipokrom, *basophilic stippling*, badan pappenheimer, sel target, dan eritrosit berinti (Kemenkes RI, 2018).

Evaluasi laboratorium dengan melakukan analisis Hb penting dilakukan untuk identifikasi dugaan dan diagnosis pada thalassemia (Lee dkk., 2019). Pola Hb pada thalassemia β bervariasi berdasarkan jenis dari thalassemia β . Thalassemia β^0 (homozigot), HbA tidak ditemukan dan kadar HbF sekitar 92-95% dari total Hb. Thalassemia β^+ (homozigot) dan $\beta^+\beta^0$ (heterozigot) senyawa genetik, kadar HbA antara 10-30% dan HbF antara 70-90%. HbA2 adalah variabel dalam thalassemia β homozigot dan dapat ditingkatkan pada thalassemia β minor (Galanello dan Origo, 2010).

2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan medik yang diberikan pada pasien thalassemia dapat berupa terapi suportif, kuratif, eksperimental dan terapi jangka panjang. Terapi suportif dapat diberikan berupa transfusi darah dan kelasi besi seperti deferoksamin, deferipron, dan defasirox. Terapi kuratif dapat berupa *hematopoietic stem-cell transplantation (bone marrow)* dan terapi eksperimental dapat diberikan berupa antioksidan dan eritropoietin. Sedangkan, terapi jangka panjang dapat diberikan dalam bentuk terapi gen (Rund dan Rachmilewitz, 2005).

a. Transfusi Darah

Transfusi darah penting sebagai pengobatan untuk diberikan pada pasien thalassemia β mayor. Transfusi darah perlu diberikan pada pasien thalassemia β mayor secara rutin dan seumur hidup, biasanya transfusi darah diberikan setiap dua sampai lima minggu sekali untuk mempertahankan kadar hemoglobin di atas 9-10,5 g/dL. Hal ini bertujuan untuk mencegah terjadinya gangguan pertumbuhan dan menekan aktivitas eritropoiesis pada sumsum tulang (Cappellini dkk., 2014).

Pasien thalassemia ditransfusikan darah dengan jumlah yang bervariasi tergantung berat badan, target kenaikan Hb, dan hematokrit. Jumlah Red Blood Cell (RBC) yang ditransfusikan pada umumnya tidak boleh melebihi 15-20 ml/kg/hari dengan kecepatan maksimum 5 ml/kg/jam (2-3 unit) rutin dalam waktu 4-6 minggu untuk menghindari volume darah yang meningkat dengan cepat. Meskipun

transfusi darah bagi pasien *thalassemia* merupakan penyelamat hidup, transfusi darah memiliki tanggung jawab terhadap serangkaian komplikasi dan mengekspos pasien ke berbagai risiko (Hoffbrand dan Moss, 2013).

a. Terapi Medikamentosa

Terapi medikamentosa yang dapat diberikan untuk pasien *thalassemia* yaitu kelasi besi. Tujuan diberikannya terapi kelasi besi untuk mengurangi dan mencegah kelebihan besi karena di dalam tubuh tidak ada mekanisme fisiologi untuk mengekskresikan besi (Quinn dkk., 2011). Terdapat beberapa obat kelasi besi sebagai berikut:

1) Deferoksamin

Deferoksamin adalah kelator besi yang efektif untuk pasien *thalassemia*. Deferoksamin diberikan secara subkutan dan intravena karena bioavailabilitas oralnya buruk. Obat ini diberikan dengan dosis 30-60 mg/kg untuk sekali minum, dengan kecepatan maksimum 15 mg/kg/jam dan total dosis untuk satu hari tidak melebihi 4-6 gram. Deferoksamin memiliki waktu paruh yang singkat (30 menit) sehingga diberikan dalam durasi 8-12 jam per hari dan 5-7 kali per minggu (Kemenkes RI, 2018). Penggunaan deferoksamin yang berlebihan dapat menyebabkan neurotoksisitas, ototoksisitas, toksisitas okuler dan pertumbuhan yang lambat (Muncie dan Campbell, 2009).

2) Deferasirox

Deferasirox adalah obat kelasi besi dengan senyawa tridentat. Obat kelasi besi ini diberikan dengan dosis 20-40 mg/kg untuk sekali dalam sehari. Pasien yang menjalani transfusi cukup sering dapat diberikan dosis awal 20 mg/kgBB/hari, untuk pasien yang mengalami kelebihan besi tinggi dapat diberikan dosis 30 mg/kgBB/hari, sedangkan pasien dengan kelebihan besi rendah dapat diberikan dosis 10-15 mg/kgBB (Atmakusuma, 2014). Deferasirox sangat ideal karena memiliki paruh waktu plasma sekitar 12 jam untuk penggunaan dosis sekali dalam sehari dan obat ini mengikat besi dengan rasio 2:1 (Knovich dkk., 2009).

3) Deferiprone

Deferiprone tersedia dalam bentuk tablet oral sebagai zat pengikat besi yang aktif dan dapat menyebabkan terjadinya ekskresi besi dalam urin secara predominan (Hoffbrand dan Moss, 2013). Obat ini memiliki waktu paruh yang lebih singkat yaitu sekitar 1,5 jam sehingga obat dapat diberikan dengan dosis 75-100 mg/kg untuk diminum tiga kali dalam sehari pada saat satu jam sebelum makan. Deferiprone memiliki efek toksisitas seperti agranulosistosis, atropati dan neutropenia sehingga membutuhkan pengawasan yang lebih ketat (Sheth, 2014).

2.1.8 Pencegahan

Pencegahan pada *thalassemia* dapat dilakukan dengan mengidentifikasi karier, konseling genetik dan diagnosis prenatal. Konseling genetik dapat memberikan informasi untuk individu dan pasangan yang berisiko (keduanya karier) mengenai cara pewarisan, risiko genetik memiliki anak yang terkena *thalassemia* dan terapi yang tersedia (Galanello dan Origo, 2010). Diagnosis prenatal dilakukan untuk kehamilan berisiko, dengan pengambilan sampel *chorionic villus* dari sel janin pada usia kehamilan 11 minggu (Lee dkk., 2019).

2.1.9 Prognosis

Prognosis untuk *thalassemia* minor sangat baik. Pasien *thalassemia* intermedia kurang rentan terhadap masalah jantung karena biasanya tidak memiliki hemosiderosis yang parah. Namun, kelangsungan hidup pasien *thalassemia* intermedia akan berkurang ketika mengalami hipertensi pulmonal, komplikasi tromboemboli, sepsis pasca splenektomi dan perkembangan hepatokarsinoma (Galanello dan Origo, 2010).

Prognosis *thalassemia* mayor yang terjadi sebelum tersedia pengobatan yaitu sangat buruk. Tanpa pengobatan saat ini, pasien pada umumnya akan meninggal pada usia lima tahun akibat infeksi dan *cachexia*. Inisiasi transfusi darah secara rutin ketika pasien mengalami kondisi yang buruk menjadi kemajuan pertama dalam pengobatan *thalassemia*. Kelangsungan hidup serta prognosis

pasien *thalassemia* β mayor menjadi meningkat dan memanjang ke dekade kedua dengan adanya terapi jenis ini (Galanello dan Origo, 2010).

2.1.10 Komplikasi

Transfusi darah terus-menerus dan terjadinya proses hemolisis menyebabkan kadar besi dalam darah berlebihan, sehingga ditimbun pada jaringan tubuh seperti hati, jantung, limpa dan kulit. Hal ini dapat mengakibatkan fungsi organ-organ terganggu (hemokromatosis). *Thalassemia* biasanya disertai oleh tanda hipersplenisme seperti trombopenia dan leukopenia. Infeksi dan gagal jantung menjadi penyebab utama kematian (Regar, 2009).

Komplikasi hati pada *thalassemia* sering terjadi karena transmisi virus dari transfusi darah, toksisitas obat kelasi besi dan toksisitas besi pada parenkim hati, sistem bilier berisiko tinggi. Data pusat *thalassemia* menyebutkan penyebab kematian kedua terbanyak (34%) setelah gagal jantung yaitu komplikasi infeksi, terutama akibat infeksi virus hepatitis (Kemenkes RI, 2018).

Komplikasi pada jantung akibat kelebihan besi merupakan penyebab kematian (71%) dan morbiditas utama pada *thalassemia*. Sebelum tersedianya terapi kelasi besi, penyakit jantung tidak dapat dihindari dan sering terjadi pada pasien di usia antara 15-30 tahun, bahkan pada usia 10 tahun pun dapat terjadi juga. Oleh karena itu, skrining awal komplikasi jantung dapat dimulai pada usia 7 atau 8 tahun untuk mengidentifikasi kelainan dini sebelum terjadi gangguan jantung simtomatik (Rachmilewitz dan Giardina, 2011; Kemenkes RI, 2018).

Komplikasi tulang juga dapat terjadi pada pasien *thalassemia*. Masyarakat Asia umumnya lebih banyak mengalami komplikasi tulang karena transfusi yang tidak adekuat, efek samping kelasi besi, diet rendah kalsium, vitamin D dan rikets. Osteoporosis merupakan komplikasi tulang yang sering terjadi (Kemenkes RI, 2018). Osteoporosis adalah penyakit progresif. Beberapa bifosfonat telah digunakan pada pasien *thalassemia* untuk pengobatan osteoporosis. Sampai saat ini, alendronate, pamidronate dan zoledronate tampak efektif dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang dan normalisasi pergantian tulang, tetapi percobaan yang lebih terkontrol diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dalam mengurangi

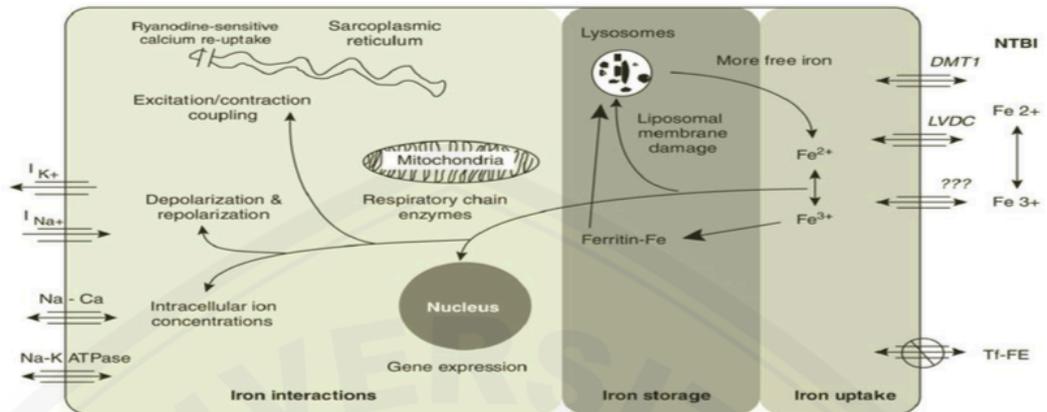
risiko patah tulang pada populasi *thalassemia* yang lebih besar lagi (Galanello dan Origo, 2010).

Komplikasi endokrin pada *thalassemia* terjadi akibat toksisitas besi dan efek samping kelasi besi. Komplikasi endokrin dapat dicegah, namun kegagalan endokrin yang sudah terlanjur terjadi bersifat irreversibel. Beberapa komplikasi endokrin yang terjadi pada saat ini adalah amenore sekunder (50%), hipogonadisme hipogonadotropin (43%), perawakan pendek (34%), diabetes mellitus (18,8%), hipotiroid (9%) dan hipoparatiroid (5%). Perawakan pendek pada *thalassemia* bersifat multifaktorial, antara lain disebabkan oleh anemia kronis, hipersplenisme, gangguan hati yang menahun dan pemakaian obat kelasi besi deferoksamin dengan dosis tinggi pada usia di bawah 3 tahun. Deferoksamin dosis tinggi yang diberikan pada pasien dengan usia di bawah 3 tahun dapat menyebabkan displasi skeletal dan retardasi pertumbuhan (Kemenkes RI, 2018).

a. *Infark Miokard*

Akumulasi besi pada miokard merupakan faktor risiko untuk terjadinya *infark miokard*. *Infark miokard* yang dialami pada pasien *thalassemia* β mayor akibat kelebihan besi menjadi komplikasi yang perlu diperhatikan. Hal ini terjadi dikarenakan 71% kematian pasien *thalassemia* β mayor diakibatkan kelebihan zat besi pada jantung. Timbunan besi terjadi karena eritropoiesis yang tidak efektif, anemia kronis, dan hipoksia (Vaswani dkk., 2017).

Zat besi saat sirkulasi biasanya diangkut oleh transferin, ketika transferin menjadi jenuh akibat kelebihan zat besi, besi bebas secara oksidatif akan memasuki kardiomyosit melalui saluran *dependent L-type Ca²⁺*. Besi di dalam miosit akan tersimpan dalam bentuk feritin yang kemudian diangkut lisosom untuk penyimpanan jangka panjang. Besi disimpan dalam bentuk feritin, hemosiderin dan besi bebas di dalam kardiomyosit. Besi bebas yang berlebihan di dalam miosit dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada membran, transportasi besi dan DNA. Hal tersebut di jantung akan memicu terjadinya gangguan fungsi rantai pernafasan mitokondria dan secara klinis dapat menyebabkan kontraktilitas menurun sehingga terjadi *infark miokard*, seperti yang terlihat pada Gambar 2.4 (Gujja dkk., 2010).



Gambar 2.4 Mekanisme toksisitas besi pada jantung (Sumber: Dimiati dan Lubis, 2014)

2.2 Metabolisme Besi

Besi penting keberadaannya dalam tubuh karena banyak homoprotein, seperti hemoglobin, myoglobin dan sitokrom (Murray, 2014). Hemoglobin berfungsi dalam pengangkutan oksigen dari paru ke jaringan dan mengangkut karbondioksida dari jaringan ke paru (Isselbacher, 2014).

Komposisi dan distribusi zat besi dalam tubuh, siklus besi, absorpsi besi, transportasi besi dan cadangan zat besi tubuh pada metabolisme besi perlu untuk diketahui (Guyton dan Hall, 2008). Normalnya asupan besi untuk tubuh adalah 10-20 mg/hari. Besi yang diabsorpsi dimetabolisme dengan proses eritropoiesis menjadi Hb oleh tubuh sekitar 70%, 10-20% akan disimpan dalam bentuk ferritin dan untuk proses lainnya menggunakan sisanya sekitar 5-15% (Purwaningtyas, 2010).

Penyerapan besi di dalam darah melibatkan dua langkah: 1) penyerapan besi ke dalam sel epitel usus halus dari lumen dan 2) penyerapan besi ke dalam darah dari sel epitel (Sherwood, 2014). Besi diabsorpsi dari sel mukosa usus yang diberikan secara oral untuk masuk ke dalam tubuh. Plasma dari makrofag yang mendaur ulang zat besi dapat dimasuki oleh besi dari eritrosit yang lisis. Selanjutnya ferroportin akan mengirim besi ke plasma dan cairan ekstraseluler, protein transmembran diekspresikan pada permukaan sel endotel duodenum dan

makrofag retikuloendotel yang dikodekan oleh gen SCL40A1 (*Solute Carrier 40 Member 1*). Banyak protein yang memainkan peran dalam metabolisme besi setelah diidentifikasi, seperti feritin dan transferin sebagai muatan utama dari besi darah. Sedangkan, peptide (IRP), hepsidin dan matriptase (Mt2) sebagai penentu utama regulasi zat besi pada tingkat fisiologis yang berbeda. Protein yang terlibat dalam transportasi membran seluler besi antara lain logam divalent-1 (DMT1), ferroportin 1 (FPN1) dan reseptor transferin. Produk akhir metabolisme besi antara lain myoglobin (Mb), Hb dan banyak enzim yang berbeda, karena mereka membutuhkan zat besi untuk fungsinya (Waldvogel-Abramowski dkk., 2014).

Biosintesis Hb digunakan untuk proses metabolisme besi dalam eritrosit. Setelah eritrosit berumur 120 hari akan dihancurkan makrofag terutama yang berada di limpa. Hemoglobin akan dipecah menjadi hem dan globin pada saat terjadi proses penghancuran eritrosit di limpa. Molekul besi dalam keadaan normal dibebaskan dari hem dan diproses secara cepat melalui laluan cepat pelepasan besi (*the rapid pathway of iron realease*) di dalam kumpulan labil (*labile pool*). Molekul besi berikatan dengan transferin ketika dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pelepasan besi dari makrofag akan mengalami perubahan bentuk ferro menjadi ferri melalui proses oksidasi di permukaan sel, sehingga transferin plasma dapat mengangkutnya. Seruloplasmin akan mengkatalisasi reaksi oksidasi. Kadar besi plasma menunjukkan variasi diurnal karena kecepatan pelepasan besi ke dalam sirkulasi oleh makrofag lebih cepat terjadi pada pagi hari (Muhammad dan Sianipar, 2005).

2.2.1 Feritin

Feritin merupakan protein penyimpan zat besi, yang mana mekanisme penyimpanan zat besi ini sangat penting untuk homeostasis besi. Feritin membuat zat besi untuk proses seluler sekaligus melindungi lipid, DNA, dan protein dari efek zat besi yang berpotensi toksik. Perubahan feritin terlihat ketika terjadi gangguan pada homeostasis besi atau metabolisme besi. Feritin juga berperan dalam penyakit inflamasi, neurodegeneratif, dan keganasan (Knovich dkk., 2009).

Feritin memiliki massa molekul 500kDa yang dikelilingin 4.500 atom besi. Feritin terdiri dari 24 subunit yang terbagi menjadi dua jenis yaitu subunit rantai berat (*Heavy/H*) dan subunit rantai ringan (*Light/L*). Subunit rantai H dapat mengubah Fe^{2+} ke Fe^{3+} untuk penyimpanan di dalam sel karena memiliki aktivitas *ferroxidase*, sedangkan subunit rantai L memfasilitasi pengangkutan ion besi ke bagian dalam struktur sel dan menstabilkan struktur (Leecharoenkiat, 2016).

Peningkatan serum feritin tergantung batas atas kisaran normal. Serum feritin menunjukkan respon fase akut sehingga kadar dapat dinaikkan sesuai untuk penyimpanan besi pada sistem retikuloendotelial (RES) oleh inflamasi atau kerusakan jaringan (Cullis dkk., 2018). Feritin menyimpan kelebihan besi pada kondisi yang normal di berbagai jaringan dan kandungan besi tubuh total terbentuk sekitar 1g (Murray, 2014). Pria dewasa normal menyimpan jumlah total besi tubuh sekitar 600-1.000 mg dan pada wanita dewasa normal sekitar 200-300 mg (Saito, 2014).

Feritin secara klinis berguna untuk mengidentifikasi adanya kelebihan zat besi. Zat besi diatur di tempat penyerapan dan tidak ada proses fisiologis untuk mengeluarkan kelebihan zat besi, sebagian besar kasus kelebihan zat besi terjadi sebagai akibat dari penyerapan zat besi yang tidak normal atau pemberian zat besi berlebih (biasanya akibat transfusi sel darah merah yang berulang). Kelebihan zat besi akan tertimbun di dalam hati dan jantung yang menyebabkan cedera kronis akibat radikal bebas. Berjalannya waktu, cedera pada jaringan ini dapat menyebabkan gagal jantung dan pembesaran hati, yang pada akhirnya menyebabkan morbiditas dan mortalitas dini yang signifikan (Knovich dkk., 2009).

2.3 Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu gangguan antara oksidan dan reduktor dalam tubuh karena adanya kelebihan produksi peroksida dan radikal bebas. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan kerusakan pada komponen seluler jaringan yang ada di dalam tubuh. Stres oksidatif terjadi akibat peningkatan kadar peroksida lipid dan radikal bebas, serta adanya penurunan kapasitas total antioksidan (Shazia dkk., 2012).

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang di dalamnya mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada atom di orbita luarnya (Gutteridge dan Halliwell, 2010). Beberapa makromolekul tubuh dioksidasi oleh radikal bebas seperti protein, asam nukleat, dan lipid. Hasil oksidasi radikal bebas tersebut akan menghasilkan senyawa karbonil, MDA (malondialdehid), dan deoksiguanosin (Subandrate, 2015).

Radikal bebas yang meningkat di dalam tubuh terjadi karena adanya proses metabolisme di dalam tubuh dan senyawa eksogen atau pun keadaan yang berasal dari luar tubuh. Radikal bebas menyebabkan kerusakan sistem biologi yang dikenal dengan *reactive oxygen species* (ROS). ROS terus-menerus akan dibentuk di dalam sel melalui jalur metabolik tubuh dalam jumlah besar yang merupakan suatu proses biologis normal. Superoksida yang termasuk dalam ROS memiliki peran penting sebagai penyebab terjadinya stres oksidatif dan kerusakan sel karena reaksinya dalam membentuk peroksida nitrat bersama radikal oksida nitrit (Birben, 2012).

Stres oksidatif merupakan salah satu kontributor yang penting dalam proses terjadinya aterosklerosis yang mana pada proses stres oksidatif mengakibatkan adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan sehingga terjadi peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid tersebut dapat mengganggu fungsi sel dan menyebabkan nekrosis sel termasuk miosit dalam lapisan miokard (Khan dkk., 2013).

2.4. Troponin I

Troponin I merupakan salah satu subunit dari protein yang mengontrol interaksi aktin dan miosin melalui kalsium yang menghasilkan kontraksi dan relaksasi otot. Troponin I berfungsi dalam menghambat aktivitas ATPase aktomiosin. Troponin I memiliki berbagai isoform yang berbeda dengan troponin lainnya (Samsu dan Sargowo, 2007).

Troponin I memiliki isoform jantung, *slow and fast twitch* skeletal. Isoform tersebut terdiri dari 1 isoform jantung dan 2 isoform otot skeletal. Ketiga bentuk isoform tersebut dikode oleh 3 gen yang berbeda. Manusia mempunyai 31 gugus asam amino yang membentuk troponin I dengan gugus terminal N-nya tidak

ditemukan pada isoform troponin I otot skeletal. Adanya perbedaan asam amino tersebut digunakan sebagai dasar untuk pembuatan reagen yang spesifik untuk jantung (Samsu dan Sargowo, 2007).

Troponin secara struktural terikat dalam kontraktif miofibril, tetapi sekitar 3%-5% dari troponin I bebas di dalam sitoplasma. Setelah terjadi kerusakan pada miosit, terdapat peningkatan bifasik pada serum troponin yang sesuai dengan pelepasan awal troponin, diikuti oleh penyebaran kompleks troponin yang terikat miofibril. Troponin I mulai meningkat 3-5 jam setelah adanya jejas pada miokard dan akan tetap meningkat selama 5-7 hari (Daubert dan Jeremias, 2010; Samsu dan Sargowo, 2007)

Troponin I hanya sebagai petanda terhadap jejas miokard. Troponin I sangat spesifik terhadap jaringan miokard. Selain, itu troponin I lebih banyak didapatkan pada otot jantung sehingga sangat akurat dalam mendeteksi adanya kerusakan jantung. Troponin I memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi sebagai *biomarker infark miokard*. *Biomarker* ini tidak dipengaruhi oleh penyakit otot skeletal, trauma otot skeletal, penyakit ginjal atau pembedahan (Daubert dan Jeremias, 2010). Nilai troponin I normal jika $<0,1$ ng/ml dan *borderline* dari troponin I 0,1-1,49 ng/ml (Salim dkk., 2014)

2.5 Kelebihan Zat Besi terhadap Troponin I

Kelebihan zat besi pada pasien *thalassemia* β mayor disebabkan oleh hematopoiesis yang tidak efektif, peningkatan absorpsi besi, hemolisis, dan transfusi darah berulang untuk mempertahankan kehidupannya. Transfusi berulang akan menyebabkan kelebihan besi karena pada transfusi setiap unit darah yang dimasukkan ke dalam tubuh pasien mengandung sekitar 200 mg besi atau 0,47 mg/ml darah. Sesuai dengan panduan terapi transfusi yang dianjurkan yaitu untuk mencapai dan mempertahankan kadar Hb 9-10,5 gr/dL, maka transfusi darah akan diberikan sebanyak 100-200 ml/kgBB/tahun. Hal ini menunjukkan akan terdapat 116-332 mg/kgBB/tahun besi yang masuk ke dalam tubuh pasien (Cappellini dkk., 2014). Kelebihan zat besi yang terus-menerus akan menyebabkan pengendapan zat besi pada organ tubuh seperti jantung, hati, dan kelenjar endokrin sehingga dapat

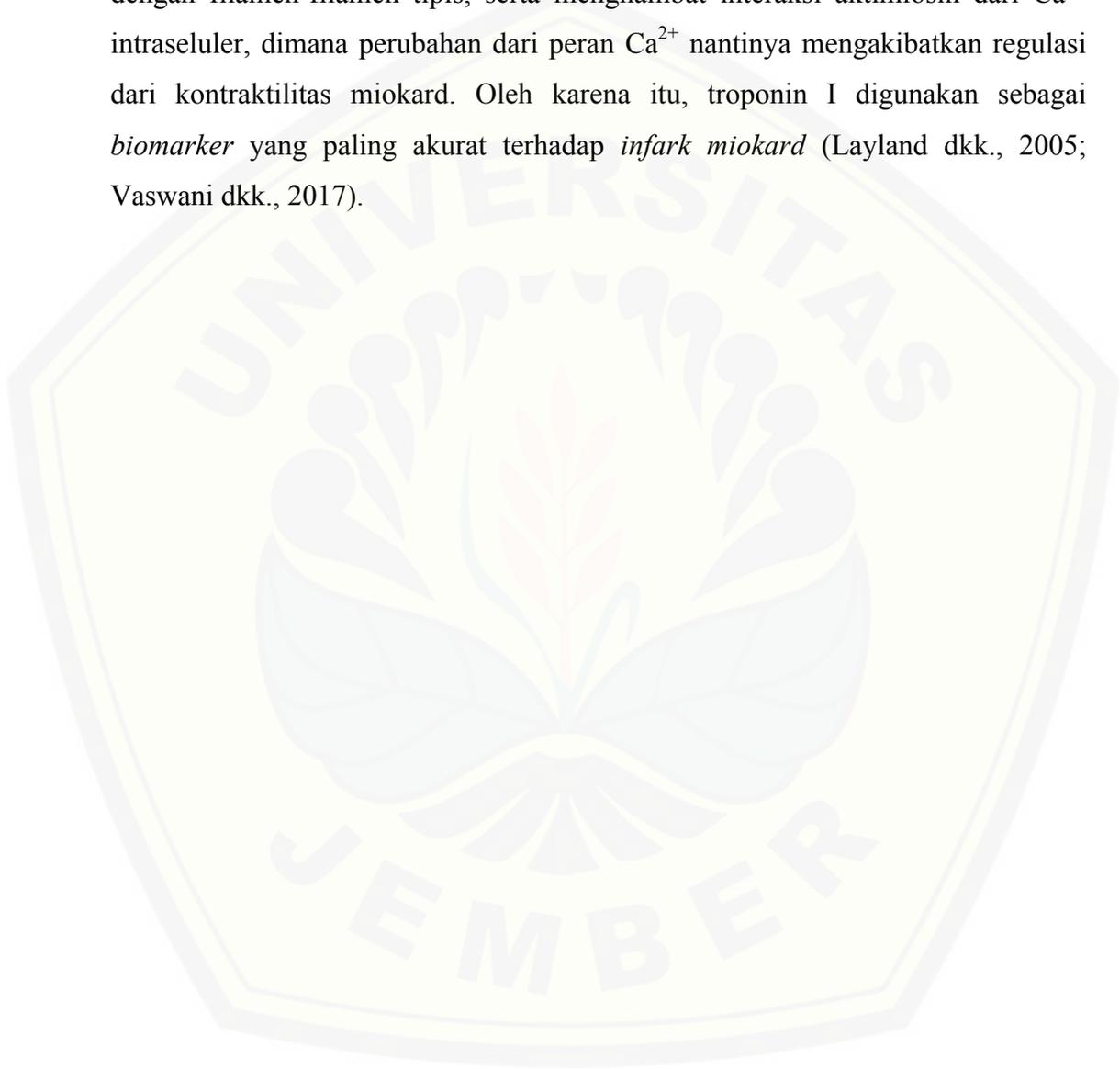
terjadi kerusakan pada organ-organ tersebut. Jantung merupakan salah satu organ yang terlibat dalam komplikasi *thalassemia* ketika mengalami kelebihan besi. Penumpukan besi pada jantung dapat terjadi di dalam sel miokardium dan jaringan parenkim (Prabhu dkk., 2009; Shahramian dkk., 2013).

Kelebihan besi pada jantung sering ditemukan dan menjadi penyebab utama kematian. Kelebihan besi menyebabkan transferin yang biasa mengangkut besi menjadi jenuh dan besi bebas berada dalam sirkulasi dan memasuki kardiomiosit. Besi tersimpan di kardiomiosit dalam bentuk feritin, hemosiderin, dan besi bebas. *Free Iron* dalam sitoplasma dapat menginduksi konversi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} dan menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas seperti *reactive oxygen species*. Radikal bebas akan menyebabkan terjadinya oksidasi LDL yang mempercepat timbulnya plak ateromatosa, yang terjadi pada subendotel sehingga terlibat dalam proses terjadinya aterosklerosis. Aterosklerosis terbentuk dengan diawali oleh aktivitas atau disfungsi endotel dan deposisi kolestrol LDL pada dinding arteri. Akumulasi LDL yang teroksidasi menghasilkan *oxidized LDLs* (OxLDLs) yang kemudian diikuti dengan adanya akumulasi dari monosit (Bonomini dkk., 2015). Ketika monosit terakumulasi, limfosit T pun juga akan terakumulasi. Perlekatan monosit dan sel T di endotelium terjadi ketika terdapat ekspresi dari molekul adesi leukosit pada permukaan sel endotel. *Macrophage colony stimulating factors* yang memperkuat ekspresi reseptor *scavenger* distimulasi oleh monosit darah yang memasuki dinding arteri sebagai *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP 1). *Foam cell* akan terbentuk akibat adanya pengambilan partikel lipoprotein yang diperantai oleh reseptor *scavenger*. *Fatty streak* berubah menjadi lesi *fibrofatty* ketika sel otot polos terbagi dan mengumpulkan matriks ekstraseluler yang menyebabkan akumulasi matriks ekstraseluler tersebut pada plak aterosklerotik. Akhirnya kalsifikasi dapat terjadi dan fibrosis akan terus berlanjut, terkadang disertai dengan kematian sel otot polos yang menyebabkan kapsul fibrosis aseluler melapisi *lipid-rich core* yang berisi sel-sel mati dan sisanya (Libby, 2015).

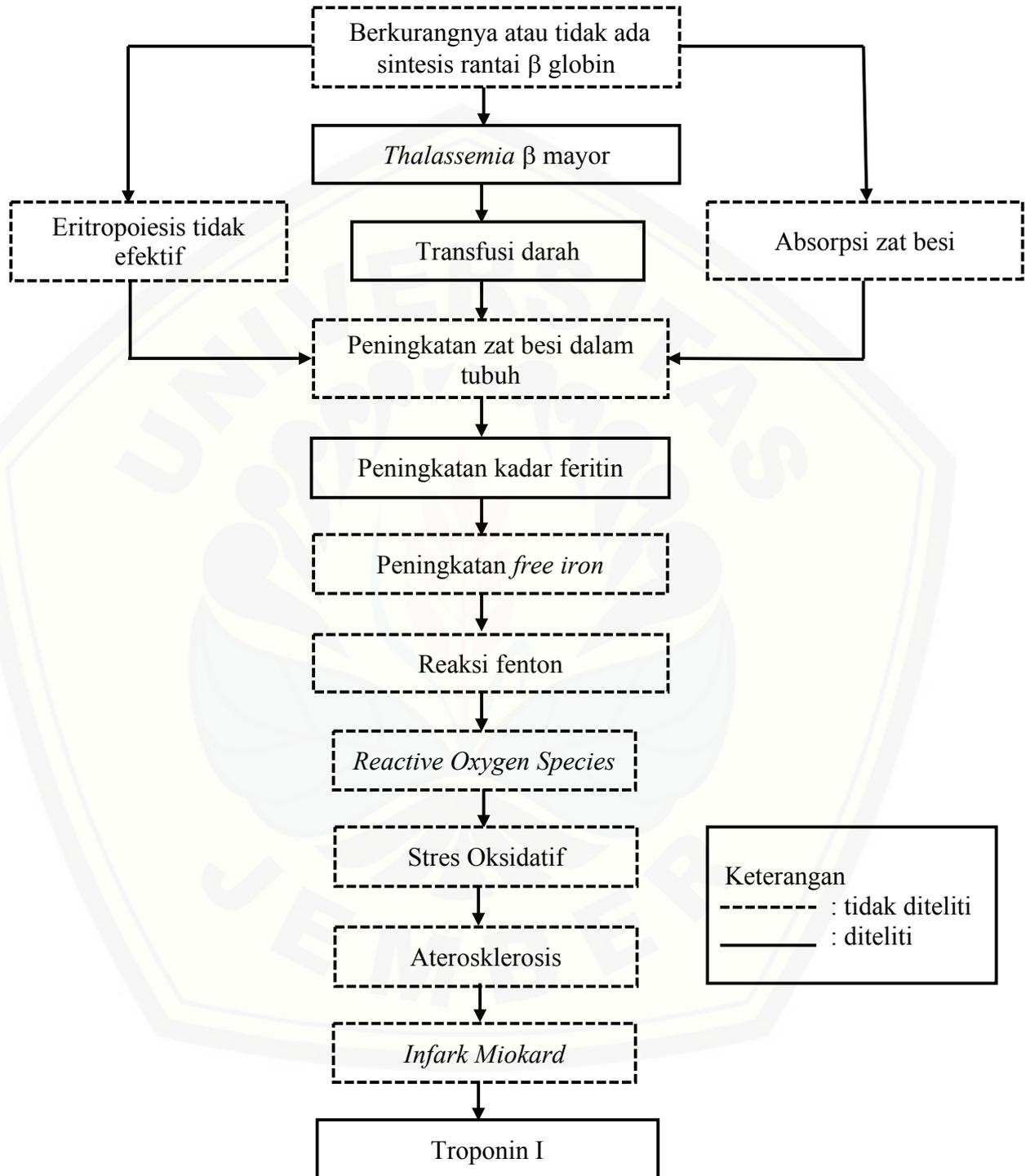
Stres oksidatif merupakan suatu proses yang mengakibatkan adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan sehingga terjadi peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid akan terjadi pada sel endotel pada arteri koroner yang akan

memicu adanya aterosklerosis. Akhirnya, hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya *infark miokard* (Khan dkk., 2013; Murphy dan Oudit, 2010).

Infark miokard akan mengalami peningkatan kadar troponin I yang merupakan suatu unit yang dapat menghambat kompleks troponin untuk berasosiasi dengan filamen-filamen tipis, serta menghambat interaksi aktimiosin dari Ca^{2+} intraseluler, dimana perubahan dari peran Ca^{2+} nantinya mengakibatkan regulasi dari kontraktilitas miokard. Oleh karena itu, troponin I digunakan sebagai *biomarker* yang paling akurat terhadap *infark miokard* (Layland dkk., 2005; Vaswani dkk., 2017).



2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

Pasien *thalassemia* β mayor akan mengalami berkurangnya atau tidak adanya sintesis rantai β globin. Hal ini akan menyebabkan terjadinya eritropoiesis tidak efektif akibat sel darah merah lebih mudah lisis. Akibatnya, pasien membutuhkan transfusi darah berulang. Transfusi darah berulang, eritropoiesis tidak efektif dan absorpsi zat besi dapat menyebabkan zat besi di dalam tubuh meningkat yang ditandai dengan peningkatan kadar feritin. *Free iron* akan terbentuk ketika saturasi transferin telah jenuh dan *free iron* akan mengalami peningkatan melalui reaksi fenton sehingga terjadi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memicu terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif akan mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid pada sel endotel pada arteri koroner sehingga terjadi aterosklerosis. Akibatnya, terjadi *infark miokard* dengan pelepasan troponin I sebagai *biomarker* yang digunakan.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian deskriptif. Data primer didapatkan dari hasil pemeriksaan kadar feritin dan troponin I pada pasien *thalassemia* β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik dan data sekunder didapatkan dari rekam medis dan buku jadwal transfusi pasien *thalassemia*.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi di Kabupaten Jember pada Desember 2019–Januari 2020.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis *thalassemia* β mayor dengan usia 1-18 tahun di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien *thalassemia* β mayor di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember pada bulan Desember 2019-Januari 2020 yang memenuhi kriteria inklusi.

3.3.3 Kriteria Sampel

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien *thalassemia* β mayor yang telah melakukan transfusi darah rutin minimal 20 kali di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember.

- 2) Pasien laki-laki dan perempuan penyandang *thalassemia* β mayor dari usia 1-18 tahun.
- 3) Orang tua setuju dan bersedia ikut dalam penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani *informed consent* yang kami berikan.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien yang terinfeksi penyakit lain yang ditandai demam dengan suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- 2) Pasien dengan penyakit defisiensi zat besi, keganasan dan kelainan hepar.
- 3) Pasien dengan penyakit jantung bawaan.

3.3.4 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus deskriptif numerik dan deskriptif spesifisitas:

Rumus deskriptif numerik:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha} S}{d} \right)^2 = \left(\frac{1,96 \times 2660}{1000} \right)^2 = 27,1 = 27$$

n = Jumlah subjek

Z α = Nilai standar dari alpha (5% = 1,96)

S = Simpang baku. Nilainya didapatkan dari kepustakaan

d = Presisi penelitian, yaitu kesalahan prediksi rerata yang masih dapat diterima (1000 ng/mL)

Rumus deskriptif spesifisitas:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \text{spes} (1 - \text{spes})}{a^2 P} = \frac{1,96^2 0,99 (1 - 0,99)}{0,05^2 1} = 15,2 = 15$$

n = Jumlah subjek

Z α = Nilai standar dari alpha (5% = 1,96)

Spes = Spesifisitas (99%)

P = Proporsi subjek dengan hasil negatif berdasar hasil pemeriksaan diperoleh dari kepustakaan (100%)

d = Presisi penelitian, yaitu kesalahan prediksi rerata yang masih dapat diterima, ditetapkan 5%

3.3.5 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *Nonprobability sampling* dengan metode *consecutive sampling*. *Consecutive sampling* adalah teknik pengambilan sampel dengan semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam penelitian hingga jumlah sampel terpenuhi (Sugiyono, 2015).

3.4 Jenis dan Sumber Data

Penelitian ini menggunakan jenis data primer dan data sekunder. Data primer pada penelitian ini adalah data yang diambil dari pasien *thalassemia* β mayor berupa pemeriksaan kadar feritin dan kadar troponin I. Data sekunder berupa data yang diperoleh dari rekam medis dan buku jadwal transfusi pasien *thalassemia* β mayor selama menjalani pengobatan di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik.

3.5 Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini adalah kadar feritin dan troponin I pada pasien *thalassemia* β mayor di RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

3.6 Definisi Operasional

3.6.1 Kadar Feritin

Feritin merupakan *marker* dari kelebihan besi yang kadarnya dapat diukur dengan menggunakan metode *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA) dengan alat Cobas C 601 dengan satuan ng/mL. Nilai rujukan yang digunakan untuk laki-laki adalah 30-400 ng/mL dan untuk perempuan adalah 13-150 ng/mL. Skala rasio adalah skala pengukuran yang dilakukan untuk pengukuran ini.

3.6.2 Troponin I

Troponin I merupakan *marker* dari *infark miokard* yang dapat diukur menggunakan metode *immunochromatography* dengan alat *Cardiac Troponin I Rapid test Cassette*. Hasil pemeriksaan troponin I dapat dikatakan positif jika

terbentuk pita warna pada daerah uji dan dikatakan negatif jika pada serum sampel daerah uji tetap tidak berwarna. Skala pengukuran yang digunakan adalah skala nominal.

3.7 Instrumen Penelitian dan Prosedur Pengambilan Data

3.7.1 Rekam Medis

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

3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin

a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) Cobas C 601
- 2) Kalibrator (*Elecys Ferritin Assay*)
- 3) Pipet mikro

b. Bahan yang digunakan dalam penelitian:

- 1) 10 μ L serum
- 2) Antibodi spesifik feritin yang dilabel dengan kompleks ruthenium
- 3) Biotin dan mikropartikel yang dilapisi streptavidin
- 4) *Procell*

3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan troponin I

a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) *Cardiac TroponinI Rapid test Cassette*
- 2) Pipet mikro

b. Bahan yang digunakan dalam penelitian:

- 1) 50 μ L serum
- 2) Larutan penyangga (*buffer*)

3.8 Prosedur Pengambilan Data

3.8.1 Uji Kelayakan

Peneliti dalam penelitian ini menggunakan subjek manusia sehingga memerlukan pengajuan berkas permohonan uji kelayakan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember agar mendapat persetujuan penelitian yang akan dilakukan.

3.8.2 Perizinan

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

3.8.3 *Informed Consent*

Kedua orang tua pasien *thalassemia* β mayor diberikan penjelasan oleh peneliti mengenai maksud dan tujuan penelitian. Kemudian pasien menandatangani *informed consent* (jika pasien berusia lebih dari 12 tahun) dan kedua orang tua pasien menandatangani *informed consent* (jika pasien berusia kurang dari 12 tahun) yang telah diberikan oleh peneliti sebagai tanda bukti bahwa bersedia mengikuti penelitian.

3.8.4 Pengambilan Data

a. Pengambilan Data Primer

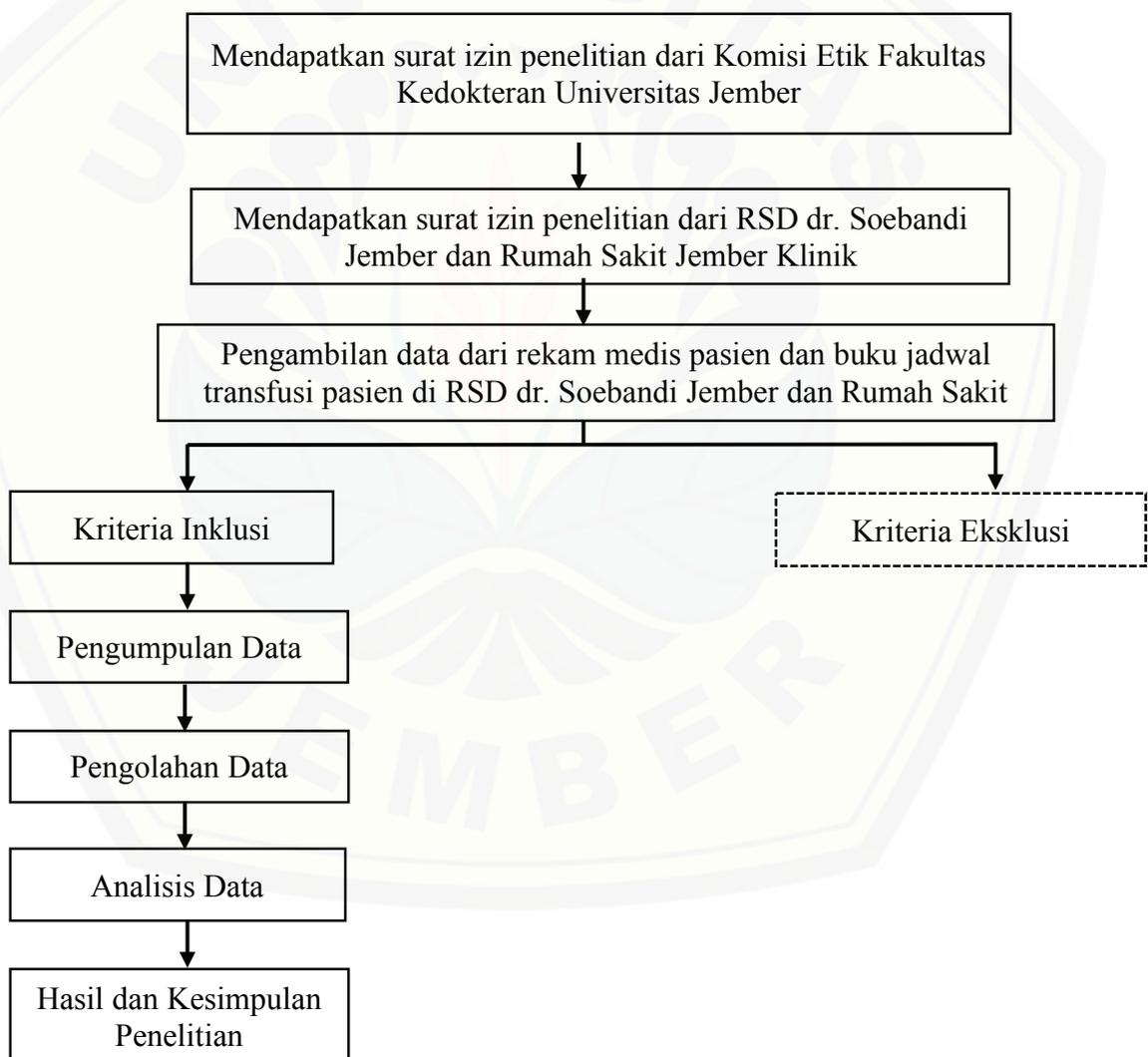
- 1) Prosedur pemeriksaan kadar feritin pasien *thalassemia* β mayor sebagai berikut:
 - a) Inkubasi pertama: 10 μ L, antibodi spesifik feritin *monoclonal biotinylast* dan antibodi spesifik feritin yang dilabel dengan kompleks *ruthenium* membentuk kompleks *sandwich*.
 - b) Inkubasi kedua: setelah ditambahkan mikropartikel yang dilapisi dengan streptavidin, kompleks yang terbentuk berikatan dengan fase solid melalui interaksi biotin.

- c) Reaksi yang telah tercampur diaspirasi ke dalam pengukuran sel yang mana mikropartikel secara magnetis akan melekat pada permukaan elektroda. Zat yang tidak terikat akan dihilangkan dengan *procell*. Penerapan tegangan pada elektroda akan menginduksi emisi *chemiluminescent* yang diukur dengan *photomultiplier*.
 - d) Hasil ditentukan melalui kurva kalibrasi yang merupakan instrumen khusus yang dihasilkan oleh kalibrasi pada dua titik dan kurva master yang disediakan oleh *barcode* reagen.
- 2) Prosedur pemeriksaan kadar troponin I pada pasien *thalassemia* β mayor sebagai berikut:
- a) Membawa rapid test ke suhu kamar sebelum membukanya, lalu membuka rapid test dan menggunakan segera mungkin.
 - b) Memindahkan 2 tetes serum (sekitar 50 μ L) ke area specimen, kemudian menambahkan 1 tetes *buffer* (sekitar 40 μ L), dan mulai *timer*.
 - c) Menunggu hingga garis berwarna muncul.
 - d) Membaca hasil dalam 10 menit. Hasil positif ketika dua baris muncul. Satu garis berwarna harus berada di garis kontrol (C) dan garis lainnya berwarna jelas pada garis uji (T). Hasil negatif ketika satu garis berwarna pada garis kontrol (C) dan tidak ada garis pada uji (T).
- b. Pengambilan Data Sekunder
- 1) Mencatat data identitas pasien
 - 2) Pengisian lembar untuk rekapan data oleh peneliti yang didapatkan dari data sekunder di ruang rekam medis RSD dr. Seobandi dan Rumah Sakit Jember Klinik di Kabupaten Jember. Data akan direkap dalam bentuk tabel observasional yang akan dilakukan saat penelitian.

3.9 Penyajian Data

Penyajian data penelitian secara deskriptif disajikan dalam tabel dan persentase untuk melihat hasil pemeriksaan troponin I terhadap kadar feritin pada pasien *thalassemia* β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik pada bulan Desember 2019-Januari 2020. Tabel dan persentase akan dideskripsikan dalam bentuk narasi.

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan antara kadar feritin dengan troponin I pada pasien *thalassemia* β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Jember Klinik didapatkan kesimpulan yaitu:

1. Kadar feritin pada pasien *thalassemia* β mayor mengalami peningkatan dengan rata-rata 2728,69 ng/ml, kadar terendah 282 ng/ml, dan kadar tertinggi 6283 ng/ml.
2. Nilai troponin I yang dihasilkan pasien *thalassemia* β mayor menunjukkan hasil yang negatif pada keseluruhan sampel yaitu sebesar 13 sampel (100%).

5.2 Saran

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

1. Bagi pelayanan kesehatan dapat melakukan edukasi terhadap pasien agar rutin dalam mengonsumsi obat yang diberikan kelasi besi, vitamin E, C, kalsium, dan asam folat sehingga kadar besi dan stress oksidatif dapat terkontrol, serta tidak mengalami peningkatan.
2. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat memperbanyak sampel yang ada atau menambah rentang waktu sehingga lebih bisa maksimal dan dapat memilih marker jantung yang lebih tepat seperti pemeriksaan ekokardiografi, elektrokardiografi (EKG), dan BNP NT-proBNP.

DAFTAR PUSTAKA

- Angastiniotis, M. dan S. Lobitz. 2019. Thalassemias: An Overview. *International Journal of Neonatal Screening*. 5(16): 1-11.
- Artuso, I., M. R. Lidonnici, S. Altamura, G. Mandelli, M. Pettinato, M. U. Muckenthaler, L. Sivelstri, G. Ferrari, C. Camaschella, dan A. Nei. 2018. Transferin Receptor 2 is a potential novel therapeutic target for beta-thalassemia: evidence from a murine model. *Blood Journal*. 1(1): 1-36.
- Atmakusuma, D. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi keenam. Jilid II. Jakarta: Interna Publishing.
- Birben, E., U. Sahiner, S. Erzurum, C. Sackesen, O. Kalayei. 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*. 5: 9-19.
- Bonomini, F., G. Favero, dan R. Rezzani. 2015. NF- κ B – A key Factor in Atherogenesis and Atheroprogession In: Bozie-Mijovski, M. *Thrombosis, Artherosclerosis and Atherothrombosis – New Insights and Experimental Protocols*. InTech.
- Bulan, S. 2009. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Anak Thalassemia Beta Mayor. *Thesis*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Cappellini, M.D., M. Bejaoui, L. Agaoglu, D. Canatan, M. Capra, A. Cohen, G. Drelichman, M. Economou, S. Fattoum, A. Kattamis, Y. Kilinc, S. Perrotta, A. Piga, J. B. Porter, L. Griffel, V. Dong, J. Clark, dan Y. Aydinok. 2011. Iron Chelation with Deferasirox in Adult and Pediatric Patients with Thalassemia Major: Efficacy and Safety during 5 years' Follow-Up. *American Society of Hematology*. 1-30.
- Cappellini, M. D., A. Cohen, J. Porter, A. Taher, dan V. Viprakasit. 2014. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT)*. 3rd ed. Nicosia: Thalassemia International Federation.
- Cullis, J. O., E. J. Fitzsimons, W. J. H. Griffiths, E. Tsochatzis, dan D. W. Thomas. 2018. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British Journal of Haematology*. 181: 331-340.
- Daubert, M. A. dan A. Jeremias. 2010. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vascular Health and Risk Management*. 6: 691-699.

- Dewi, S. 2009. Karakteristik Penderita Thalasemia yang Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Pusat Adam Malik Medan. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 5 Februari 2020].
- Dimiati, H. dan S. Y. Lubis. 2014. Gangguan Jantung pada Anak Penderita Talasemia Mayor. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 14(3): 159-166.
- Fatonah, S., A. Widijanti, T. E. Hernowati. 2007. Nilai Diagnostik Uji Troponin I Kuantitatif Metode Immunokromatografi. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 14(1): 20-23.
- Forget, B. G. dan H. F. Bunn. 2013. Classification of the Disorders of Hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*. 3: 1-12.
- Fucharoen, S. dan P. Winichagoon. 2011. Haemoglobinopathies in Southeast Asia. *The Indian Journal of Medical Research*. 134(4): 498-506.
- Galanello, R. dan R. Origa. 2010. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 5(11): 1-15.
- Gujja, P., D. R. Rosing, D. J. Tripodi, dan Y. Shizukuda. 2010. Iron Overload Cardiomyopathy, Better Understanding of An Increasing Disorder. *J Am Coll Cardiol*. 56(13): 1001-1012.
- Gutteridge, J. M. C. dan B. Halliwell. 2010. Antioxidants: Molecule, medicines, and myths. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 393 (4): 561-564.
- Guyton, A. C. dan J. E. Hall. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi kesebelas. Jakarta: EGC.
- Hoffbrand, A. V. dan P. A. H. Moss. 2013. *Kapita Selekta Hematologi*. Edisi keenam. Jakarta: EGC.
- Irmalita, D. A. Juzar, Andrianto, B. Y. Setianto, D. P. L. Tobing, D. Firman, dan I. Firdaus. 2015. *Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut*. Edisi Ketiga. Jakarta: Centra Communications.
- Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, dan Kasper. 2014. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ketiga belas. Jakarta: EGC.
- Karuratna, A. M. D. S., J. G. S. Ranasingha, dan R. M. Mudiyanse, 2017. Iron Overload in Beta Thalassemia Major Patients. *Int J Blood Transfus Immunohematol*. 7: 33-40.

- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Skrinning Penting untuk Cegah Thalassemia*. (Online) <http://www.depkes.go.id/article/view/17050900002/skrinning-penting-untuk-cegah-thalassemia.html>. [Diakses pada 11 September 2019].
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 01.07/MENKES/1/2018. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia*. 2 Januari 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kertoyo, P., dan Purnamawati. 2003. Pengaruh Penimbunan Besi Terhadap Hati pada Thalassemia. *Sari Pediatri*. 5(1): 34-38.
- Khan, H. A., A. S. Alhomida, S. H. Sobki, S. S. Habib, Z. A. Aseri, A, A, Khan, dan A. A. Moghairi. 2013. Serum markers of tissue damage and oxidative stress in patients with acute myocardial infraction. *Biomedical Research*. 24(1): 15-20.
- Knovich, M. A., J. A. Storey, L. G. Coffman, dan S.V. Torti. 2009. Ferritin for the Clinician. *Blood Review*. 23(3): 95-104.
- Kumfu, S., S. Fucharoen, S. C. Chattipakorn, dan N. Chattipakorn. 2017. Cardiac complications in beta-thalassemia: from mice to men. *Experimental Biology and Medicine*. 242: 1126-1135.
- Langhy Jr, D., E. M. A. Ubiali, J. F.C. Marques Jrc, M. de Almeida Verissimo, S. R. Loggetto, A. Silvinato, dan W. M Bernardo. 2016. Guidelines on Beta-Thalassemia Major – Regular Blood Transfusion Therapy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 38(4): 341-345.
- Layland, J., R. J. Solara, dan A. M. Shah. 2005. Regulation of Cardiac Contractile Function by Troponin I Phosphorylation. *Cardiovascular Research*. 66: 12-21.
- Lee, Y. K., H. J. Kim, K. Lee, S. H. Park, S. H. Song, M. W. Seong, M. Kim, dan J. Y. Han. 2019. Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology. *Blood Research*. 54(1): 17-22.
- Leechanroenkiat, K., P. Lithanatudom, W. Sornjai, dan D. R. Smith. 2016. Iron Dysregulation in Beta-Thalassemia. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 9(11): 1035-1043.
- Libby, P. 2015. The Vascular Biology of Atherosclerosis. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier.

- Marnis, D., G. Indriati, dan F. A. Nauli. 2018. Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu dengan Kualitas Hidup Anak Thalassemia. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*. 5(2): 31-42.
- Mazzone, L., L. Battaglia, F. Andreozzi, M. A. Romeo, dan D. Mazzone. 2009. Emotional impact in β -thalassemia major children following cognitive-behavioural family therapy and quality of life of caregiving mothers. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 5(5): 1-6.
- Muhammad, A. dan O. Sianipar. 2005. Penentuan Defisiensi Besi Anemia Penyakit Kronis Menggunakan Peran Indeks sTfR-F. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 12(1): 9-15.
- Muncie, H. L. dan J. S. Campbell. 2009. Alpha dan Beta Thalassemia. *American Family Physician*. 80(4): 339-344.
- Murphy, C. J. dan G. Y. Oudit. 2010. Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cardiac Failure*. 16(11): 888-900.
- Murray, H., C. Ogilvie, D. Gaffney, A. Kerry, C. Haig, R. Spooner, dan E. J. Fitzsimons. 2014. Improved detection of hereditary haemochromatosis. *Journal of Clinical Pathology*. 68(3): 218-221.
- Mu'awanah. 2015. Gambaran Status Gizi Pasien Thalassemia di RSUP dr. Kariadi Semarang. *Skripsi*. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Nigam, N., S. Nigam, M. Agarwal, dan P. K. Singh. 2017. β -Thalassemia: From Clinical Symptoms to the Management. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 4(5): 1066-1070.
- Nuryanti. 2013. Angka Kejadian β -Thalassemia Trait pada Mahasiswa yang Melakukan Pemeriksaan Kesehatan dengan Menggunakan Elektroforesis Kapiler di RSUP Haji Adam Malik Medan. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 22 September 2019].
- Prabhu, R. V. Prabhu, dan R. S. Prabhu. 2009. Iron overload in beta thalassemia. *J. Bioschi Tech*. 1(1): 20-31.
- Purwaningtyas, R. N. A. 2010. Hubungan Antara Kadar Feritin dengan Gangguan Fungsi Jantung Distolik dan Sistolik pada Pasien Talasemia Anak. *Tesis*. Surakarta: Program Studi Kedokteran Keluarga.
- Quinn, C. T., V. L. Johnson, H. Y. Kim, F. Trachtenberg, M. G. Vogiatzi, J. L. Kwiatkowski, E. J. Neufeld, E. Fung, N. Oliveri, M. Kirby, dan P. J.

- Giardina. 2011. *Renal dysfunction in patient thalassemia. British Journal of Haematology*. 153(1): 111-117.
- Rachmilewitz, E. A. dan P. J. Giardina. 2011. How I treat thalassemia. *Blood Journal*. 118(13): 3479-3488.
- Regar, J. 2009. Aspek Genetik Talasemia. *Jurnal Biomedik*. 1(3): 151-158.
- Rejeki, D. S. S., N. Nurhayati, Supriyanto, dan E. Kartikasari. 2012. Studi Epidemiologi Deskriptif Talasemia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 7(3): 139-144.
- Roosarjani, C., T. Wahyuono, dan J. B. Suparyatmo. 2009. Tampang Jenuh Transferin Pendoron Darah Manusia. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 15(3): 78-82.
- Rund, D. dan E. Rachmilewitz. 2005. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 353(11): 1135-1146.
- Safitri, R., J. Ernawaty, dan D. Karim. 2015. Hubungan Kepatuhan Transfusi dan Konsumsi Kelasi Besi terhadap Pertumbuhan Anak dengan Talasemia. *Jurnal Online Mahasiswa*. 2(2): 1474-1483.
- Saito, H. 2014. Metabolism of Iron Stores. *Nagoya Journal of Medical Science*. 76(3-4): 235-254.
- Salim, E., M. Lubis, Y. Trisnawati, G. N. Yanni, R. A. C. Saragih, dan A. D. Lubis. 2014. Peningkatan kadar troponin I sebagai prognostik mortalitas pada anak dengan syok septik. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 47(2): 110-113.
- Samsu, N. dan D. Sargowo. 2007. Sensitivitas dan Spesifisitas Troponin T dan I pada Diagnosis Infark Miokard Akut. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 57(10): 363-372.
- Sawitri, H. dan C. A. Husna. 2018. Karakteristik Pasien Talassemia Mayor di BLUD RSUD Cut Meutia Aceh Utara Tahun 2018. *Jurnal Averrous*. 4(2): 1-7.
- Shah, N. R. 2017. Advances in Iron Chelation Therapy: Transitioning to a New Oral Formulation. *Drugs in Context*. 6(21502): 1-10
- Shahramian, I., M. Razzaghian, A. A. Ramazani, G. A. Ahmadi, N. M. Noori, dan A. R. Rezaee. 2013. The Correlation between Troponin and Ferritin Serum Levels in the Patients with Major Beta-Thalassemia. *International Cardiovascular Research Journal*. 7(2): 51-55.

- Shazia, Q., Z. H. Mohammad, T. Rahman, dan H. U. Shekhar. 2012. Corretion of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature. *Hindawi Publishing Corporation* : 1-7.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta: EGC.
- Sheth, S. 2014. Iron Chelation. *Curr Opin Hematol* 21: 1-7.
- Shodikin, M. A., R. Suwarniaty, dan S. Nugroho. 2016. Correlation between Serum Ferritin and *Cardiac Troponin I* in Major Beta Thalassemia Children. *The Journal of Tropical Life Science*. 6(1): 10-14.
- Subandrate, S. 2015. Kadar glutation (gsh) darah karyawan spbu di kota Palembang. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*. 2(3).
- Subroto, F. dan N. Advani. 2003. Gangguan Fungsi Jantung pada Thalassemia Mayor. *Sari Pediatri*. 5(1): 12-15.
- Sugiyono. 2015. *Metode Penelitian Kombinasi (Mix Methods)*. Bandung: Alfabeta.
- Suman, R. L., A. Sanadhya, P. Meena, dan S. Goyal. 2016. Correlation of liver enzymes with serum ferritin levels in β -thalassemia major. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 4(8); 3271-3274.
- Suryandari, R. 2010. Hubungan antara Kadar Hemoglobin, Trombosit, dan Feritin dengan Kejadian Hipertensi Pulmonal pada Penderita Talasemia Anak di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. *Tesis*. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Suryani, E., Wiharto, dan K. N. Wahyudiani. 2015. Identifikasi Anemia *Thalassemia Betha (β) Mayor* Berdasarkan Morfologi Sel Darah Merah. *Scientific Journal of Informatics*. 2(1): 15-28.
- Suwarniaty, R., T. Ontoseno, B. Permono, dan S. Sastroasmoro. 2007. Pengaruh Feritin Serum terhadap Fungsi Ventrikel Kiri pada Thalassemia Mayor yang Mendapat Transfusi Multipel. *Sari Pediatri*. 9(3): 178-184.
- Tantri, L. 2016. Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar SGOT dan SGPT pada Pasien Thalassemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Jember. *Skripsi*. Jember: Universitas Negeri Jember.
- Tari, K., P. V. Ardalan, M. Abbaszadehdibavar, A. Atashi, A. Jalili, dan M. Gheidishahran. 2018. Thalassemia an update: molecular basis, clinical features and treatment. *International Journal of BioMedicine and Public Health*. 1(1): 48-58.

- Vaswani, N. D., S. Yadav, V. S. Gahlaut, dan S. Lekhwani. 2017. Role of serum ferritin and troponin-i ultra in detecting cardiac injury in children with thalassemia major. *International Journal of Healthcare and Biomedical Research*. 5(3): 135-142.
- Waldvogel-Abramowski, S., G. Waeber, C. Gassner, A. Buser, B. M. Frey, B. Favrat, dan J. D. Tissot. 2014. Physiology of Iron Metabolism. *Transfus Med Hemother*. 41: 213-221.
- Wiradnyana, A. A. G. P. 2015. Skrinning dan Diagnosis Thalassemia dalam Kehamilan. <http://fk.unud.ac.id> [Diakses pada 22 September 2019].
- Wood, J. C. 2010. Cardiac Complications in Thalassemia Major. *Hemoglobin*. 33(1): 1-6.
- Wulandari, R. D. 2018. Kelainan pada Sintesis Hemoglobin: Thalassemia dan Epidemiologi Thalassemia. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 5(2): 34-44.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Lembar Persetujuan Etik

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVESITAS JEMBER
MEDICAL FACULTY OF JEMBER UNIVERSITY

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION
"ETHICAL EXEMPTION"

No.1.329/H25.1.11/KE/2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Putri Andini Larasati
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universities Jember
Name of the Institution

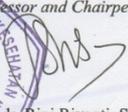
Dengan judul:
Title
"Hubungan antara Kadar Ferritin dengan Troponin I pada Pasien Thalassemia Beta Mayor di Jember"
"Relation between Ferritin and Troponin I on Betha Thalassemia Mayor Patients In Jember"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 17 Desember 2019 sampai dengan tanggal 17 Desember 2020.

This declaration of ethics applies during the period December 17, 2019 until December 17, 2020.

December 17, 2019
Professor and Chairperson,

DR. dr. Rini Riyanti, Sp.PK



Lampiran 3.2 Surat Ijin Penelitian oleh RSD dr. Soebandi


PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI JEMBER
 Jl.Dr.Soebandi 124 Telp. (0331) 487441 – 422404 Fax. (0331) 487564
JEMBER
 Kode Pos 68111

Jember, 16 Januari 2020

Nomor : 423.4/ *YSS* /610/2020
 Sifat : Penting
 Perihal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada
 Yth. Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas Jember
 Jl.Kalimantan No.37 Jember

Di
JEMBER

Menindak lanjuti surat permohonan saudara Nomor : 3289/UN25.1.11/LT/2019 Tanggal 27Desember 2019 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 : Putri Andini Larasati
 NIM : 162010101122
 Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Judul Penelitian : Hubungan antara Kadar Feritin dengan Troponin I pada pasien *Thalassemia Beta Mayor* di Jember

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan Bidang Diklat.

Demikian untuk diketahui,atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.


 Direktur
dr. Hendro Soelistijono, MM., M.Kes
 Pembina Tingkat I
 NIP. 19660418 200212 1 001

Tembusan Yth:

1. Ka.Bag/Kabid/Ka.Inst.terkait
2. Ka.Ru terkait
3. Arsip

Lampiran 3.3 Surat Ijin Penelitian oleh RS 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, 15 Januari 2020

Nomor : RSP-Rupa2/20.006
Lampiran :
Perihal : IJIN PENELITIAN

Kepada Yth :
Dekan
Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
di
Tempat

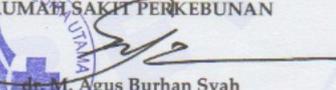
Menjawab surat Saudara nomor 3289/UN25.1.11/LT/2019 perihal Permohonan Ijin Penelitian kepada Mahasiswa Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut :

Nama : Putri Andini Larasati
NIM : 162010101022
Judul Penelitian : Hubungan Antara Kadar Feritin dengan Troponin pada Pasien
Thalasemia β Mayor di RS 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. M. Agus Burhan Syah
Kepala Rumah Sakit



Lampiran 3.4 Surat Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Alamat : Jalan Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto. Kotak Pos Jember 68121
Telp/Fax. (0331) 337877, 324446, *Faximili (0331) 337877
E mail : fk@unej.ac.id/[Laman://www.fk.unej.ac.id](http://www.fk.unej.ac.id)

SURAT REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : **1025**/UN25.1.11/PT/2020

Komisi Bimbingan KTI dan Publikasi, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember di bawah ini:

Nama : **Putri Andini Larasati**
NIM. : 162010101122
Angkatan : 2016

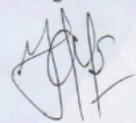
Judul Skripsi : **Hubungan Antara Kadar Feritin dengan Troponin I Pada Pasien Thalassemia B Mayor Di Jember**

Bersama ini kami merekomendasikan dan menyatakan “**Bebas Plagiasi**”

Demikian surat rekomendasi ini, atas perhatian saudara kami mengucapkan terima kasih.

Mengetahui,
Wakil Dekan I

dr. Aneah Caesarina Novi M. Ph.D
NIP. 19820309 200812 2 002

Komisi Bimbingan KTI & Publikasi
Ketua,

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

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

Saya Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Putri Andini Larasati NIM 162010101122) sedang melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar feritin dengan troponin I pada pasien *thalassemia* β mayor di jember. Penelitian ini melibatkan seluruh pasien yang terdiagnosis *thalassemia* β mayor yang termasuk dalam kriteria yang sudah ditetapkan. Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat kepada pasien *thalassemia* β mayor terhadap komplikasi penyakit tersebut terhadap organ jantung.

Anda termasuk dalam kriteria yang dibutuhkan dalam penelitian ini, oleh karena itu peneliti meminta Anda untuk menjadi sukarelawan dalam penelitian yang akan dilakukan. Apabila Anda bersedia untuk ikut serta dalam penelitian ini, dengan usia <12 tahun, orang tua Anda akan diminta untuk mengisi dan menandatangani *informed consent* (lembar persetujuan). Sementara, jika usia Anda ≥ 12 tahun, maka Anda akan diminta untuk mengisi dan menandatangani *informed consent* (lembar persetujuan). Setelah lembar persetujuan terisi, peneliti akan melakukan pengambilan sampel darah. Manfaat dari penelitian ini adalah Anda dapat mengetahui apakah terjadi peningkatan pada troponin I dalam tubuh pasien, serta apakah terjadi peningkatan cadangan besi dalam tubuh pasien. Diharapkan dari hasil tersebut, dapat dikonsultasikan ke dokter yang terkait sehingga diberi penatalaksanaan yang semestinya.

Anda dapat menolak untuk ikut serta dalam penelitian ini. Apabila Anda telah memutuskan untuk ikut, Anda memiliki hak untuk mengundurkan diri setiap saat. Apabila Anda tidak mengikuti instruksi yang diberikan oleh peneliti, Anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini. Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain untuk mengetahui identitas Anda. Semua berkas yang mencamtumkan identitas, hanya digunakan untuk pengolahan data 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 Putri Andini Larasati Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada nomor 082257620825.



Lampiran 4.1 Hasil Penelitian

Data Pasien *Thalassemia* β Mayor pada Desember 2019-Januari 2020 di Poli
Anak RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik

No.	Kode Sampel	Usia	Jenis Kelamin	Total Transfusi	Kelasi Besi	Kadar Feritin (ng/mL)	Troponin I
1.	S1	8 tahun	L	60 kali	Deferasirox	4.601	Negatif
2.	S2	6 tahun	P	48 kali	Deferasirox	1.685	Negatif
3.	S3	17 tahun	P	17 kali	Deferasirox	431	Negatif
4.	S4	12 tahun	P	84 kali	Deferasirox	3.016	Negatif
5.	S5	7 tahun	P	60 kali	Deferasirox	3.569	Negatif
6.	S6	12 tahun	L	72 kali	Deferasirox	3.638	Negatif
7.	S7	10 tahun	L	63 kali	Deferasirox	2.763	Negatif
8.	S8	8 tahun	L	15 kali	Deferasirox	282	Negatif
9.	S9	2 tahun	P	48 kali	Deferasirox	2.598	Negatif
10.	S10	8 tahun	L	54 kali	Deferiprone	2.571	Negatif
11.	S11	14 tahun	L	108 kali	Deferasirox	1.570	Negatif
12.	S12	18 tahun	L	120 kali	Deferasirox	2.466	Negatif
13.	S13	15 tahun	P	135 kali	Deferasirox	6.283	Negatif