



**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM FERITIN
DENGAN KADAR SERUM TSH DAN FT4 PADA
PASIEN *THALASSEMIA* β MAYOR
DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

SKRIPSI

Oleh
NANDA RIZKI YULINAR PRAMESTI
NIM 162010101119

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM FERITIN
DENGAN KADAR SERUM TSH DAN FT4 PADA
PASIEN *THALASSEMIA* β MAYOR
DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh
NANDA RIZKI YULINAR PRAMESTI
NIM 162010101119

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Orang tua saya tercinta, Bapak Eko Wiyono dan Ibu Heny Safitri yang selalu memberikan semangat, doa, kasih sayang yang tiada henti, dan pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
2. Guru-guru saya sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan menjadikan saya manusia yang berilmu dan bertaqwa;
3. dr. Rini Riyanti, Sp. PK dan dr. Ika Rahmawati Sutejo, M. Biotech yang sudah banyak membimbing dan memberikan motivasi dalam penelitian dan pengerjaan skripsi saya;
4. Keluarga besar angkatan 2016 Ligamen Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.”

(Q.S Al-Insyirah:6)^{*)}



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

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Nanda Rizki Yulinar Pramesti

NIM :162010101119

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Rumah Sakit di Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi yang sudah disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta 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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember,


Yang menyatakan,

Nanda Rizki Yulinar P.

NIM.162010101119

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM FERITIN DENGAN KADAR
SERUM TSH DAN FT4 PADA PASIEN *THALASSEMIA* β MAYOR
DI RUMAH SAKIT DI JEMBER**



Oleh
Nanda Rizki Yulinar Pramesti
NIM 162010101119

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Ika Rahmawati Sutejo, M.Biotech

PENGESAHAN

Skripsi “Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Rumah Sakit di Jember” karya Nanda Rizki Yulinar Pramesti telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 10 Februari 2020

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

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

Anggota II,

dr. Rini Riyanti, Sp. PK
NIP. 197103281999032001

Anggota I,

dr. Dini Agustina, M. Biomed
NIP 1983080122008122003

Anggota III,

dr. Ika Rahmawati Sutejo, M. Biotech
NIP. 198408192009122003

Mengesahkan
Dekan,

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

RINGKASAN

Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Rumah Sakit di Jember; Nanda Rizki Yulinar Pramesti; NIM 162010101119; 2020; 55 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Pasien *thalassemia* β mayor membutuhkan transfusi darah teratur dalam jangka panjang. Hal ini berakibat pada kelebihan besi, karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme efektif untuk mengekskresi besi. Kelebihan besi ini ditandai dengan peningkatan kadar feritin dalam serum. Besi yang berlebihan dalam tubuh disimpan di berbagai organ, salah satunya kelenjar tiroid yang mengakibatkan terjadinya hipotiroidisme. Pemeriksaan yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi tiroid adalah pemeriksaan kadar serum TSH dan FT4, karena keduanya merupakan indikator status tiroid yang sangat sensitif.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA) RSD dr. Soebandi Jember, RS Jember Klinik, dan Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi pada bulan Desember 2019-Januari 2020. Populasi penelitian ini seluruh pasien yang terdiagnosis *thalassemia* β mayor di Poli Anak RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik dengan usia 1-18 tahun. Penelitian ini melibatkan 12 sampel pasien *thalassemia* β mayor yang menjalani transfusi darah secara rutin di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik. Data dianalisis menggunakan program SPSS 24.0.

Hasil analisis uji *Spearman* korelasi antara kadar serum feritin dengan TSH didapatkan $p=0,430$ dan $r=-252$, sedangkan korelasi antara kadar serum feritin dengan FT4 didapatkan $p=067$ dan $r=0,837$. Dapat disimpulkan tidak ada korelasi bermakna antara kadar serum feritin dengan TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik.

SUMMARY

Correlation between Serum Ferritin Level with Serum TSH and FT4 Level in β *Thalassemia* Major Patients in Hospitals in Jember; Nanda Rizki Yulinar Pramesti; NIM 162010101119; 2020; 55 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Thalassemia β major patient needs blood transfusion regularly in a long term. This causes excess iron, because human body does not have an effective mechanism to excrete iron. Excessive iron is marked by increasing ferritin level in serum. Iron excess in body is stored in many organs, one of them is thyroid gland which causes hypothyroidism. The examination that conducted to evaluate thyroid function is serum TSH and FT4 level, because both are very sensitive thyroid status indicator.

This research is an observational analytic study with cross sectional research design. The study was conducted at the pediatric ambulatory care unit in dr. Soebandi Hospital, Jember Clinic Hospital, and Clinical Pathology Laboratorium dr. Soebandi Hospital on December 2019-January 2020. The population of this study was all patients diagnosed with β *thalassemia* major in pediatric outpatient dr. Soebandi Hospital and Jember Clinic Hospital aged 1-18 years. This study involved 12 samples of β *thalassemia* major patient who routinely underwent transfusions at dr. Soebandi Hospital and Jember Clinic Hospital. Data is analyzed using SPSS 24.0.

The Spearman correlation test for the correlation between serum ferritin levels and TSH showed $p=0,430$ and $r=-0,252$, while the correlation between serum ferritin level and FT4 resulted $p=0,067$ and $r=0,837$. In conclusion, there was no correlation between serum ferritin levels with serum TSH and FT4 levels at dr. Soebandi Hospital and Jember Clinic Hospital.

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Rumah Sakit di Jember”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M. Kes., Ph.D., Sp. BA, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
2. dr. Rini Riyanti, Sp.PK selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Ika Rahmawati Sutejo, M.Biotech selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak membantu dalam penulisan skripsi ini sejak awal hingga akhir;
3. dr. Dini Agustina, M. Biomed selaku Dosen Penguji I dan dr. Irawan Fajar Kusuma, M. Sc., Sp. PD selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan skripsi ini;
4. Direktur dan jajaran staf RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik yang telah memberikan izin dan banyak membantu dalam proses penelitian;
5. Seluruh staf pengajar dan karawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama saya menjadi mahasiswa;
6. Orangtua dan keluarga tercinta yang sudah memberikan banyak doa, dukungan, kasih sayang, dan motivasi untuk menyelesaikan penulisan ini;
7. Teman seperjuangan Fantya Cerebella dan Putri Andini yang telah menjadi rekan penelitian dan saling memberi semangat selama berlangsungnya proses pengerjaan skripsi;
8. Analis dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Jember;

9. Sahabat-sahabat saya, Nurul Indah Saffanah, Annisa Nadhifa, Shavira Oktaviani, Aulia Ikramullah, Noer Chodijah Maharani, Amalia Rahmadani, Ajeng Eka Putri, dan Miranda Dewi yang sudah banyak memberikan dukungannya dan motivasinya untuk segera menyelesaikan penelitian ini;
10. Teman-teman kos saya, Zanuba Arofa, Febri Zamrotul, Wahidah Nurindasya, Dinul Windy, Wahyu Indah, Rachmadania, dan Eva Deswinta yang sudah banyak memberikan semangat dan dukungannya untuk segera menyelesaikan penelitian ini;
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas segala bantuan dan kerjasamanya.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 10 Februari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN SAMPUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Penelitian Umum	3
1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 <i>Thalasemia</i> β Mayor	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3 Patofisiologi	6
2.1.4 Klasifikasi	7
2.1.5 Manifestasi Klinis	8
2.1.6 Diagnosis	9
2.1.7 Penatalaksanaan dan Medikamentosa	10
2.1.8 Pencegahan	12
2.1.9 Prognosis	12
2.1.10 Komplikasi dari Terapi <i>Thalasemia</i> β Mayor	13
2.2 Metabolisme Besi	14
2.3 Feritin	15
2.4 Hormon Tiroid	16
2.4.1 TSH	16
2.4.2 FT4	17
2.5 Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Kadar TSH dan FT4	17
2.6 Kerangka Konsep	19
2.7 Hipotesis Penelitian	20
BAB 3. METODE PENELITIAN	21

3.1 Jenis Penelitian	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3 Populasi dan Sampel	21
3.3.1 Populasi Penelitian	21
3.3.2 Sampel Penelitian	21
3.3.3 Besar Sampel	22
3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	22
3.4 Jenis dan Sumber Data	22
3.5 Variabel Penelitian	22
3.5.1 Variabel Dependen	22
3.5.2 Variabel Independen	23
3.6 Definisi Operasional	23
3.6.1 Kadar Serum Feritin	23
3.6.2 Kadar Serum TSH	23
3.6.3 Kadar Serum FT4	23
3.7 Instrumen Penelitian	24
3.7.1 Rekam Medis	24
3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Serum Feritin	24
3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Serum TSH	24
3.7.1 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Serum FT4	24
3.8 Prosedur Pemeriksaan	25
3.8.1 Prosedur Pemeriksaan Kadar Serum Feritin	25
3.8.2 Prosedur Pemeriksaan Kadar Serum TSH	26
3.8.3 Prosedur Pemeriksaan Kadar Serum FT4	26
3.9 Prosedur Pengambilan Data	27
3.9.1 Uji Kelayakan	27
3.9.2 Perizinan	27
3.9.3 <i>Informed Consent</i>	27
3.9.4 Pengambilan Data	28
3.10 Analisis Data	28
3.11 Alur Penelitian	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Penelitian	30
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian	30
4.1.2 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Feritin, TSH, dan FT4	31
4.2 Analisis Data	33
4.2.1 Uji Normalitas	33
4.2.2 Uji Korelasi	34
4.3 Pembahasan	35
4.3.1 Karakteristik Sampel	35
4.3.2 Hubungan antara Kadar Feritin dengan Fungsi Tiroid	37
BAB 5. PENUTUP	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42

LAMPIRAN.....47



DAFTAR GAMBAR

2.1 Distribusi <i>thalassemia</i> β mayor di Indonesia.....	5
2.2 Kerangka konsep.....	19
3.1 Alur penelitian	29

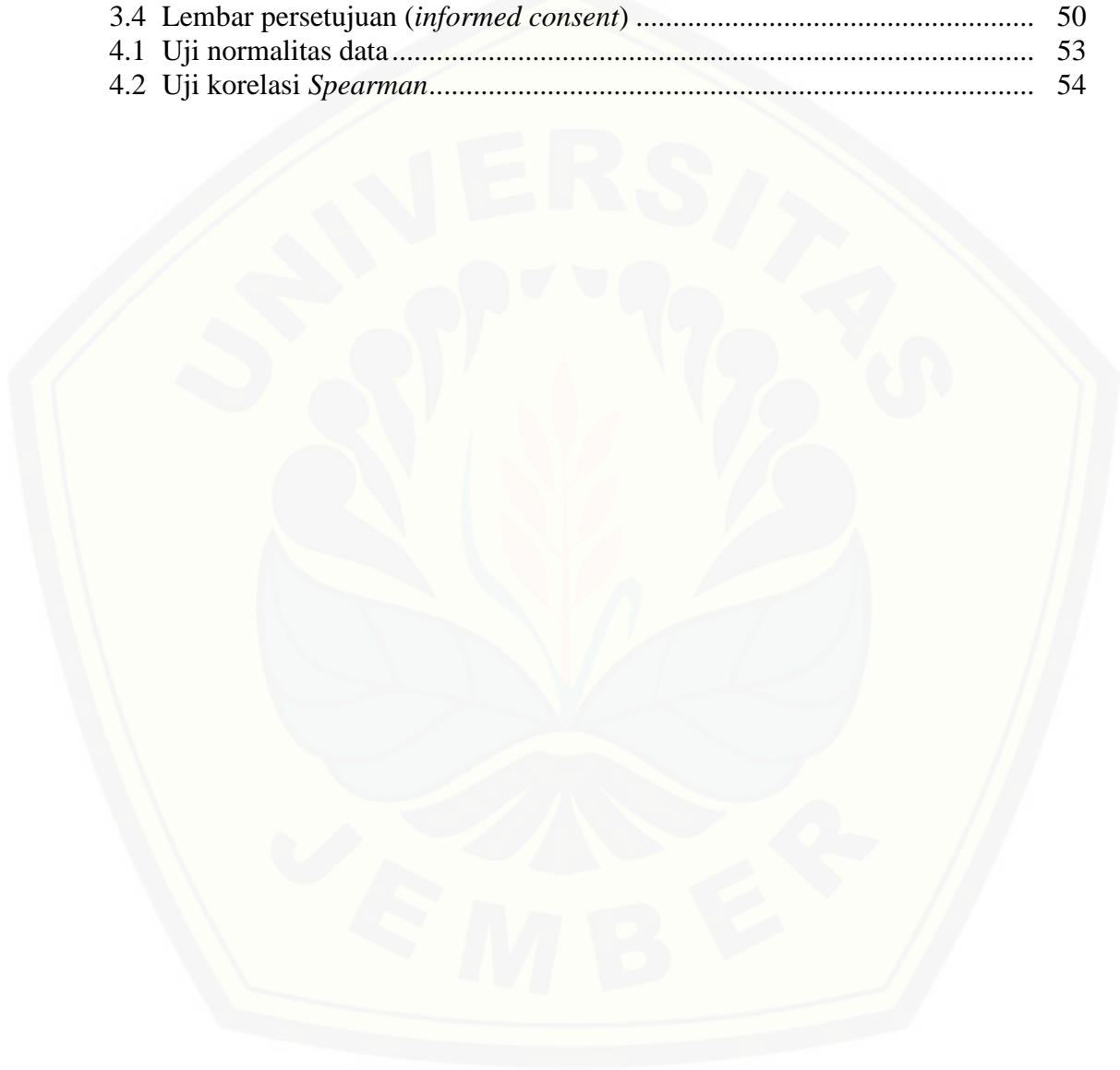


DAFTAR TABEL

4.1 Karakteristik umum pasien <i>thalassemia</i> β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik.....	5
4.2 Karakteristik hasil pemeriksaan kadar serum feritin, TSH, dan FT4 pasien <i>thalassemia</i> β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik	19
4.3 Hasil pemeriksaan laboratorium pasien <i>thalassemia</i> β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik.....	29
4.4 Tabel uji normalitas	33
4.5 Hubungan kadar serum feritin dengan TSH	34
4.6 Hubungan kadar serum feritin dengan FT4	34

DAFTAR LAMPIRAN

3.1 Surat keterangan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember	47
3.2 Surat ijin penelitian oleh RSD dr. Soebandi Jember.....	48
3.3 Surat ijin penelitian oleh RS Jember Klinik	49
3.4 Lembar persetujuan (<i>informed consent</i>)	50
4.1 Uji normalitas data.....	53
4.2 Uji korelasi <i>Spearman</i>	54



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia β mayor adalah penyakit kelainan darah hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif, yang terjadi akibat adanya defisiensi produksi dari rantai globin β sehingga terjadi ketidakseimbangan antara rantai globin α dan β pada sel darah merah (Putri dkk., 2015; Upadya dkk., 2018). Penyakit ini dicirikan dengan derajat anemia yang sangat berat dan membutuhkan transfusi jangka panjang (Hoffman dkk., 2017). *Thalassemia* β mayor merupakan masalah di bidang hematologi karena tingginya angka kejadian serta berbagai komplikasi yang ditimbulkan oleh penyakit ini (Sawitri dan Husna, 2018).

Thalassemia β mayor sering ditemukan di negara-negara Mediterania, Timur Tengah, Asia Tengah dan Timur, India, Cina Selatan, serta Amerika Selatan (Kadhim dkk., 2017). Setiap tahunnya, 50.000 hingga 100.000 anak meninggal akibat *thalassemia* β , dan 80% dari jumlah tersebut berasal dari negara berkembang. Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk *thalassemia* dunia, yaitu negara dengan frekuensi karier *thalassemia* yang tinggi. Jumlah karier dari *thalassemia* β mayor di Indonesia berkisar 3-10%. Berdasarkan hasil penelitian, dengan perhitungan dari angka kelahiran dan jumlah penduduk di Indonesia, pasien *thalassemia* β mayor yang baru lahir diperkirakan cukup tinggi, mencapai 2.500 bayi per tahun (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Pasien *thalassemia* β mayor akan mengalami anemia sepanjang hidupnya, sehingga mereka membutuhkan transfusi darah teratur dalam jangka panjang. Hal ini dapat berakibat pada kelebihan besi, karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme yang efektif untuk mengekskresi besi. Kelebihan besi ini ditandai dengan adanya peningkatan kadar feritin dalam serum. Besi yang berlebihan dalam tubuh disimpan di hati, jantung, kelenjar endokrin, dan organ-organ lain, yang dapat menyebabkan terjadinya gagal jantung, kerusakan hati, hipogonadisme, disfungsi tiroid, bahkan kematian (Suriapperuma dkk.,

2018; Li, 2019). Salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien *thalassemia* β mayor akibat penumpukan deposit besi pada jaringan adalah hipotiroidisme, dengan frekuensi sekitar 6-30% di beberapa negara. Hipotiroidisme dapat terjadi karena kelebihan besi merupakan sumber utama dari *reactive oxygen species* (ROS), yang bersifat sangat toksik pada kelenjar tiroid. Oleh karena itu, pasien *thalassemia* β mayor memerlukan evaluasi laboratorium dari fungsi tiroid setiap tahunnya. Pemeriksaan yang digunakan adalah pemeriksaan kadar serum tiroksin bebas/*free thyroxine* (FT4) dan *thyroid stimulating hormone* (TSH), karena keduanya merupakan indikator status tiroid yang sangat sensitif (Chirico dkk., 2013; Upadya dkk., 2018; Delpita dan Rachmawati, 2019).

Metode yang paling sering digunakan untuk mengetahui derajat dari kelebihan besi pada pasien *thalassemia* adalah pemeriksaan serum feritin (Suriapperuma dkk., 2018). Feritin merupakan suatu kompleks protein dan besi di dalam tubuh yang penting dalam homeostasis besi. Peningkatan dari serum feritin dapat menjadi penanda adanya penumpukan besi pada organ tubuh, salah satunya pada kelenjar tiroid (Knovich dkk., 2009; Ningsih dkk., 2018).

Penelitian terbaru mengenai hubungan antara kadar feritin dengan kadar TSH dan FT4 sudah pernah dilakukan di Semarang pada tahun 2019 yang menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan hasil tidak didapatkan korelasi antara kadar feritin dengan kadar TSH dan terdapat korelasi positif lemah antara kadar feritin dengan kadar FT4 (Delpita dan Rachmawati, 2019). Sementara itu, penelitian mengenai hubungan antara kadar feritin dengan kadar TSH dan FT4 dengan metode pemeriksaan yang berbeda, yaitu *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA) belum pernah dilakukan di Jember. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti mengambil judul penelitian “Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Rumah Sakit di Jember”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu “Apakah terdapat hubungan antara kadar serum feritin dengan kadar serum TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor di rumah sakit di Jember?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Penelitian Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar serum feritin dengan kadar serum TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor di Rumah Sakit di Jember.

1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui kadar serum feritin pada pasien *thalassemia* β mayor di rumah sakit di Jember.
- b. Mengetahui kadar serum TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor di rumah sakit di Jember

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut.

- a. Bagi institusi pendidikan, menambah kepustakaan dan sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.
- b. Bagi pelayanan kesehatan, sebagai referensi untuk pencegahan dan penatalaksanaan kerusakan organ pada pasien *thalassemia* β mayor.
- c. Bagi masyarakat, sebagai langkah pengawasan dan penanganan terhadap komplikasi *thalassemia* β mayor pada kelenjar tiroid.
- d. Bagi peneliti, menambah wawasan mengenai komplikasi *thalassemia* β mayor pada kelenjar tiroid.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Thalassemia* β Mayor

2.1.1 Definisi

Thalassemia berasal dari bahasa Yunani yaitu “*thalassa*” yang berarti laut dan “*haema*” yang berarti darah. Kata *thalassemia* pertama kali digunakan untuk anemia yang sering ditemukan pada penduduk Yunani, Italia, dan pulau disekitarnya. *Thalassemia* adalah sekelompok gangguan yang disebabkan oleh adanya kelainan genetik dari produksi globin yang diturunkan secara autosomal resesif. *Thalassemia* menyebabkan ketidakseimbangan produksi rantai globin, eritropoiesis yang tidak efektif, hemolisis, dan berbagai derajat anemia (Lichtman dkk., 2015). *Thalassemia* dibedakan menjadi *thalassemia* α dan *thalassemia* β berdasarkan defisiensi pembentukan rantai globinnya, sedangkan berdasarkan gejala klinisnya, *thalassemia* dikategorikan menjadi *thalassemia* mayor dan *thalassemia* minor. Jenis *thalassemia* yang paling banyak ditemukan di Indonesia adalah *thalassemia* β mayor, dengan presentase sebesar 50% (Suryani dkk., 2015).

Thalassemia β mayor, atau yang juga dikenal dengan *Cooley's anemia* atau *homozygous β -thalassemia*, adalah salah satu jenis anemia hemolitik yang disebabkan oleh inhibisi dari sintesis rantai globin β akibat adanya mutasi gen. Sintesis dari rantai globin dapat tidak terbentuk sama sekali (β^0) atau hanya disintesis dalam jumlah kecil (β^+). Kondisi ini dapat terjadi apabila kedua orang tua merupakan karier dari sifat *thalassemia* β . Pada *thalassemia* β mayor, terjadi akumulasi dari rantai globin α yang bebas. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan eritrosit dan sel-sel prekursor dalam sumsum tulang, sehingga dapat terjadi anemia. Derajat anemia pada *thalassemia* β mayor sangat berat dan membutuhkan transfusi darah jangka panjang (Hoffbrand dan Moss, 2015; Hoffman dkk., 2017).

2.1.2 Epidemiologi

Thalassemia β paling sering ditemukan di Mediterania, Asia, India, Cina bagian selatan, dan Amerika Selatan (Kadhim dkk., 2017). Berdasarkan *Thalassemia International Federation* (TIF), hanya sekitar 200.000 pasien dengan

thalassemia β mayor yang dapat bertahan hidup dan menerima terapi secara teratur di seluruh dunia (Tari dkk., 2018). Setiap tahunnya, 50.000 hingga 100.000 anak meninggal akibat *thalassemia* β , dan 80% dari jumlah tersebut berasal dari negara berkembang (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Amerika Serikat dan Inggris memiliki sekitar 1.000 pasien *thalassemia* β mayor, sedangkan Indonesia memiliki ribuan pasien *thalassemia* β mayor dengan kasus *underreporting* yang tinggi (Pennell dkk., 2013).

Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk *thalassemia* dunia, yaitu negara dengan frekuensi karier *thalassemia* yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang menyebutkan bahwa frekuensi karier *thalassemia* β berkisar 3-10%. Jika dihitung menggunakan Hardy-Weinberg tentang frekuensi alel dari generasi ke generasi, maka setiap tahunnya akan lahir 2.500 bayi dengan *thalassemia* β mayor. Data yang didapat dari seluruh rumah sakit pendidikan, yang ditunjukkan pada Gambar 2.1, ternyata hanya terdaftar sekitar 7.670 pasien *thalassemia* β mayor di seluruh Indonesia. Angka ini masih jauh lebih rendah dari perkiraan jumlah yang sebenarnya. Hal ini dapat disebabkan karena jenis mutasi gen yang ada di Indonesia sangat bervariasi mulai dari sangat berat sampai sangat ringan, sehingga tidak membutuhkan transfusi (asimptomatis) atau kurangnya pengetahuan tenaga kesehatan maupun fasilitas laboratorium diagnostik, sehingga tidak terdeteksi (*under-diagnosed*) (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).



Gambar 2.1 Distribusi *Thalassemia* β Mayor di Indonesia (Sumber: Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

2.1.3 Patofisiologi

Dalam keadaan fisiologis, molekul hemoglobin adalah sebuah heterotetramer yang terdiri dari dua rantai α dan dua rantai non α . Rantai globin non α dapat berupa rantai globin β (HbA), δ (HbA₂), dan γ (hemoglobin fetus/HbF). Normalnya, produksi dari rantai globin α dan non α harus dalam keadaan seimbang dan saling berpasangan untuk membentuk tetramer normal. Pada *thalassemia*, keseimbangan tersebut terganggu akibat adanya defek produksi dari salah satu rantai globin, yang menyebabkan akumulasi dari rantai yang terproduksi dalam jumlah normal (Angastiniotis dkk., 2019).

Thalassemia β terjadi apabila sintesis dari subunit globin β pada HbA menurun atau tidak terbentuk sama sekali, yang dapat menyebabkan sel darah merah menjadi hipokromik dan mikrositik. Manifestasi klinis dari *thalassemia* β akan muncul setelah lahir karena terjadi pergantian produksi rantai globin γ menjadi rantai globin β . Dalam keadaan ini, rantai globin γ akan teraktivasi kembali untuk membentuk HbF, sehingga hemoglobin pasien akan terdiri dari HbF dalam jumlah besar. Namun, rantai globin γ tersebut tidak cukup untuk menggantikan produksi dari rantai globin β (Hoffman dkk., 2017).

Pada pasien *thalassemia* β akan terjadi penumpukan dari rantai globin α , yang kemudian akan berpresipitasi pada prekursor sel darah merah dalam sumsum tulang dan dalam sel progenitor darah tepi. Presipitasi ini akan menimbulkan gangguan pematangan prekursor eritroid dan eritropoiesis yang tidak efektif, sehingga umur eritrosit menjadi pendek dan timbul anemia. Untuk mengkompensasi anemia, ekspansi sumsum tulang akan terjadi, tetapi hanya sedikit eritrosit yang tersedia dalam sirkulasi (Atmajaya dan Setyaningsih, 2014; Hoffman dkk., 2017).

Ekspansi sumsum tulang yang masif dapat menimbulkan berbagai efek buruk bagi pertumbuhan, perkembangan, fungsi sistem organ, dan akan membentuk tulang wajah yang khas akibat adanya hiperplasia sumsum tulang maksila. Anemia hemolitik akan menyebabkan splenomegali masif dan gagal jantung kongestif. Pada kasus yang tidak diterapi, kematian terjadi pada dekade ke-2 kehidupan (Hoffman dkk., 2017).

2.1.4 Klasifikasi

Berdasarkan diagnosis klinis dan laboratorium, *thalassemia* β dibedakan menjadi 3 jenis, antara lain:

a. *Thalassemia* β Mayor

Thalassemia β mayor (disebut juga dengan *Cooley's anemia*, anemia Mediterania, dan anemia *von Jaksch*) merupakan bentuk homozigot dari penyakit *thalassemia*, yang ditandai dengan adanya anemia berat (rentang Hb 1-7 g/dL), hemolisis, dan inefektif eritropoiesis yang masif (Rachmilewitz dan Giardina, 2011). Kondisi ini dapat terjadi jika kedua orang tua merupakan karier dari sifat *thalassemia* β . Pada *thalassemia* β mayor, rantai globin β dapat tidak terproduksi sama sekali (β^0) atau hanya diproduksi dalam jumlah sedikit (β^+) (Hoffbrand dan Moss, 2015).

Gejala klinis dari *thalassemia* β mayor muncul antara usia 6 hingga 24 bulan setelah lahir. Bayi dengan *thalassemia* β mayor akan mengalami masalah nutrisi, diare, iritabilitas, distensi abdomen, dan peningkatan ukuran dari hati dan limpa. Perubahan skeletal, termasuk perubahan pada tulang panjang di kaki dan kraniofasial juga dapat terjadi pada pasien tersebut (Tari dkk., 2018).

b. *Thalassemia* β Intermedia

Hampir 10% dari pasien *thalassemia* β merupakan jenis *thalassemia* β intermedia. Gejala klinis pada pasien ini biasanya muncul pada usia 2-4 tahun (Rachmilewitz dan Giardina, 2011). Pada pasien dengan *thalassemia* β intermedia, gejala klinis yang terlihat adalah anemia ringan dan tidak memerlukan transfusi darah secara teratur (Tari dkk., 2018).

Umumnya, untuk mengkompensasi anemia kronis yang terjadi pada pasien dengan *thalassemia* intermedia, tubuh seringkali mengalami hipertrofi dan peningkatan massa eritroid, serta kemungkinan peningkatan dari hematopoiesis ekstra medular. Eritropoiesis ekstra medular dapat menyebabkan kerusakan neurologis pada kolumna vertebralis dan korda spinalis. Insidensi terjadinya trombosis dan ulserasi pada kaki juga lebih sering terjadi pada pasien *thalassemia* β intermedia dibandingkan *thalassemia* β mayor, utamanya setelah dilakukan splenektomi (Tari dkk., 2018).

c. *Thalassemia* β Minor

Thalassemia jenis ini merupakan bentuk heterozigot dengan hanya satu alel dari gen β yang mengalami defek pada kromosom 11, sedangkan alel yang lain normal. Penyakit ini dapat diwariskan oleh gen β^0 (non-sintetis) dan gen β^+ (sintesis berkurang). *Thalassemia* β minor biasanya asimtomatis secara klinis (Tari dkk., 2018). Abnormalitas pada *thalassemia* β minor akan ditemukan pada keadaan-keadaan tertentu, seperti kehamilan atau selama pasien mengalami infeksi berat (Hoffbrand dan Moss, 2015).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis biasanya timbul setelah usia 6 bulan, ketika sintesis hemoglobin berganti dari hemoglobin F menjadi hemoglobin A. Pasien *thalassemia* β mayor akan mengalami anemia berat, yang tanpa diberikan transfusi hematokrit dapat turun sampai $<10\%$. Manifestasi klinis lain yang juga dapat timbul pada pasien ini antara lain perawakan pendek, deformitas tulang (struktur fasial yang abnormal, fraktur patologis), hepatosplenomegali, sirosis hepatis, dan trombofilia. Gejala klinis tersebut dapat diatasi dengan pemberian terapi transfusi. Namun, kelebihan besi akibat transfusi dapat terjadi biasanya setelah pemberian lebih dari 100 unit sel darah merah, dan menyebabkan pasien mengalami gagal jantung, aritmia, sirosis, dan endokrinopati. Hal ini dapat terjadi karena tubuh tidak memiliki kemampuan untuk mengekskresi besi dari sel darah merah yang ditransfusikan (Papadakis dan McPhee, 2013).

Anak dengan *thalassemia* β mayor juga akan sering mengalami infeksi apabila tidak dilakukan transfusi secara adekuat. Infeksi bakteri *Haemophilus*, pneumokokal, dan meningokokal dapat terjadi terutama pada pasien yang telah dilakukan splenektomi. Pada pasien yang mengalami kelebihan besi dan diterapi dengan deferoksamin, dapat mengalami infeksi *Yersinia enterocolitica* yang dapat menyebabkan gastroenteritis berat (Hoffbrand dan Moss, 2015).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis *thalassemia* β mayor ditegakkan berdasarkan kriteria anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium.

a. Anamnesis

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

b. Pemeriksaan Fisik

Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisik pada anak dengan *thalassemia* β mayor yang bergantung transfusi adalah pucat, sklera ikterik, *facies* Cooley (dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi), hepatosplenomegali, gagal tumbuh, gizi kurang, perawakan pendek, pubertas terlambat, dan hiperpigmentasi kulit (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Perawakan kurus, fraktur patologis dari tulang panjang dan vertebra juga dapat terjadi akibat adanya invasi kortikal dari eritroid. Anemia yang terjadi pada pasien *thalassemia* β mayor akan menyebabkan ulserasi kaki, batu empedu, dan gagal jantung kongestif. Penggunaan sumber kalori untuk proses eritropoiesis pada pasien ini menyebabkan kelemahan, kerentanan terhadap infeksi, dan disfungsi endokrin (Benz, 2016).

c. Pemeriksaan Laboratorium

Kadar hemoglobin pasien *thalassemia* β mayor berkisar antara 2-3 g/dL, bahkan lebih rendah (Lichtman dkk., 2015). Anemia pada pasien ini dicirikan dengan hipokromia dan mikrositosis yang berat. Morfologi sel darah merah menunjukkan gambaran abnormal, dengan banyak mikrosit, poikilosit, *teardrop cells*, dan sel target (Hoffman dkk., 2017).

Sel darah merah bernukleus sering muncul. Hitung retikulosit berkisar antara 2-8% lebih rendah dari nilai normal akibat adanya hiperplasia eritroid dan hemolisis, yang menunjukkan adanya kerusakan eritroblas intramedular. Sumsum tulang menunjukkan hiperselularitas yang disebabkan oleh hiperplasia eritroid. Prekursor sel darah merah menunjukkan defek hemoglobinisasi dan penurunan jumlah sitoplasma (Hoffman dkk., 2017).

Jenis hemoglobin yang paling banyak ditemukan pada pemeriksaan darah pasien *thalassemia* β mayor adalah hemoglobin F. Hemoglobin A dapat muncul dalam jumlah sedikit atau bahkan tidak diproduksi sama sekali. Pada pemeriksaan juga ditemukan adanya sedikit peningkatan dari hemoglobin A₂ (Lichtman dkk., 2015; Benz, 2016).

2.1.7 Penatalaksanaan dan Medikamentosa

a. Transfusi darah

Tujuan transfusi darah pada pasien *thalassemia* β mayor adalah untuk menekan hematopoiesis ekstramedular dan mengoptimalkan tumbuh kembang anak. Transfusi darah secara teratur diberikan sebanyak 10-15 mL/kg setiap 2-4 minggu untuk mempertahankan kadar hemoglobin diatas 9-10,5 g/dL. Keputusan untuk memulai transfusi darah sangat individual pada setiap pasien. Pada anak-anak yang mengalami keterlambatan pertumbuhan dan perubahan pada tulang harus diberikan terapi transfusi, bahkan apabila kadar hemoglobin mereka 8-9 g/dL (Hoffman dkk., 2017; Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Sebelum transfusi darah pertama kali diberikan pada anak dengan *thalassemia* β mayor, profil antigen sel darah merah lengkap harus diperiksa.

Informasi ini berguna untuk mengidentifikasi inkompabilitas golongan darah apabila nantinya terjadi alloimunisasi dan juga membantu untuk membedakan alloantibodi dari autoantibodi. Jika darah pendonor dan penerima berasal dari latar belakang etnis yang berbeda dengan profil antigen sel darah merah yang berbeda juga, risiko alloimunisasi dapat meningkat (Hoffman dkk., 2017).

b. Terapi Kelator Besi

Terdapat 3 obat kelasi besi yang sering digunakan pada pasien *thalassemia* β mayor, yaitu:

1) Deferoksamin

Deferoksamin adalah kelator besi yang telah banyak diteliti dan terbukti menunjukkan efek yang dramatis dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien *thalassemia*. Bioavaibilitas oralnya buruk, sehingga harus diberikan secara subkutan, intravena, atau terkadang intramuskular. Deferoksamin juga memiliki waktu paruh yang pendek (30 menit), sehingga diberikan dalam durasi 8-12 jam per hari, 5-7 kali per minggu. Obat ini diberikan dengan dosis 30-60 mg/kg per kali, dengan kecepatan maksimal 15 mg/kg/jam dan total dosis per hari tidak melebihi 4-6 gram (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

2) Deferipron

Deferipron merupakan kelator besi bidentat oral yang membutuhkan tiga molekul untuk bergabung dengan satu atom besi. Obat ini diabsorpsi oleh saluran gastrointestinal, yang mempunyai waktu paruh sekitar 90 menit (2-3 jam). Besi yang telah dikelasi akan diekskresi utamanya melalui urin (90%) dan sisanya melalui feses (10%). Beberapa penelitian menganjurkan pemberian deferipron saja atau dikombinasikan dengan deferoksamin untuk menurunkan kelebihan besi di jantung, meningkatkan fungsi jantung, dan mencegah terjadinya penyakit jantung yang diinduksi oleh besi. Efek samping dari deferipron meliputi gangguan gastrointestinal, utamanya mual dan muntah yang terjadi pada sekitar 33%

pasien. Artropati dengan artralgia dan efusi pada beberapa sendi terjadi pada sekitar 15% pasien (Hoffman dkk., 2017).

3) Deferasirox

Deferasirox adalah kelator oral berupa tablet *dispersible*. Bioavailabilitas oralnya baik dan waktu paruhnya panjang, sehingga sesuai untuk pemberian satu kali per hari. Dosis dimulai dari 20 hingga 40 mg/kg/hari. Tablet dicampurkan ke dalam air, jus apel, atau jus jeruk, dan sebaiknya dikonsumsi dalam keadaan perut kosong 30 menit sebelum atau setelah makan (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

2.1.8 Pencegahan

Pencegahan dari *thalassemia* β mayor dapat dicapai melalui dua cara. Pertama, melalui konseling genetik prospektif, yang mana dilakukan skrining pada seluruh populasi dan memberikan peringatan pada karier mengenai risiko potensial dari pernikahan dengan karier lainnya (Lichtman dkk., 2015). Kedua, dapat dilakukan diagnosis antenatal melalui analisis DNA pada usia gestasi minggu ke-8 hingga 18. Diagnosis DNA dilakukan dengan amplifikasi *polymerase chain reaction* (PCR) dari DNA fetus, yang menggunakan sampel dari amniosentesis dan vili korion (Hoffman dkk., 2017).

2.1.9 Prognosis

Prognosis pasien dengan *thalassemia* β mayor yang diterapi secara adekuat dengan transfusi dan kelasi besi menunjukkan peningkatan yang cukup baik selama bertahun-tahun. Dua penelitian yang telah dilakukan menunjukkan adanya pengaruh dari penggunaan desferoksamin jangka panjang terhadap komplikasi penyakit jantung pada pasien *thalassemia* β mayor. Pada penelitian pertama, pasien dengan kadar besi tubuh yang dipertahankan tetap rendah, dengan kadar serum feritin kurang dari 2.500 $\mu\text{g/L}$ selama 12 tahun, memiliki angka *survival rate* untuk terbebas dari penyakit jantung sekitar 91%. Penemuan ini berbanding terbalik dengan pasien yang memiliki kadar serum feritin melebihi

2.500 µg/L, yang memiliki angka *survival rate* untuk terbebas dari penyakit jantung sekitar kurang dari 20%. Pada penelitian kedua, hubungan antara angka harapan hidup dan total simpanan besi tubuh diukur secara langsung melalui jumlah besi yang disimpan di hati. Pasien yang memiliki konsentrasi besi hati kurang dari 15 mg besi per mg liver memiliki kemungkinan angka harapan hidup sekitar 32% untuk mencapai usia 25 tahun. Tidak ada penyakit jantung yang ditemukan pada pasien yang mempertahankan kadar besi hati dibawah ambang batas tersebut (Lichtman dkk., 2015).

2.1.10 Komplikasi dari Terapi *Thalassemia* β Mayor

Gangguan jantung telah dilaporkan menjadi penyebab kematian dari 50% pasien dengan *thalassemia* β mayor (Tari dkk., 2018). Sebelum adanya terapi kelasi, hemosiderosis miokard dan penyakit jantung akibat peningkatan kadar besi terjadi pada dekade kedua (Hoffman dkk., 2017). Organ lain yang dapat menjadi tempat deposit besi adalah kelenjar endokrin, seperti hipogonadisme primer dan sekunder, defisiensi hormon pertumbuhan, disfungsi tiroid, intoleransi glukosa, hipoparatiroidisme, dan insufisiensi adrenal. Kelebihan besi pada pasien *thalassemia* β mayor juga dapat menyebabkan hepatomegali dan sirosis hepatis. Selain itu, transfusi darah jangka panjang dapat berisiko terhadap infeksi virus, salah satunya virus hepatitis (Lubis dan Yunir, 2018).

Hipotiroidisme merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien *thalassemia* β mayor. Hipotiroidisme adalah suatu keadaan yang mana kelenjar tiroid tidak mampu menghasilkan hormon tiroid (T3 dan T4) yang cukup untuk mempertahankan kadar hormon tiroid dalam darah dan untuk memenuhi kebutuhan jaringan perifer. Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan menjadi hipotiroidisme primer dan hipotiroidisme sekunder. Hipotiroidisme primer disebabkan oleh penyakit atau pengobatan yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel kelenjar tiroid atau mengganggu biosintesis hormon tiroid. Hipotiroidisme sekunder dapat disebabkan oleh penyakit di hipotalamus atau pituitari yang mana terjadi penurunan *thyroid releasing hormone* (TRH), yang disertai dengan pengurangan kadar TSH (Chandra dan Rahman, 2016).

Hipotiroidisme primer adalah jenis disfungsi tiroid yang paling umum terjadi pada pasien *thalassemia* β mayor. Frekuensi terjadinya hipotiroidisme beragam, tergantung pada wilayah, kualitas manajemen, dan protokol terapi yang diberikan. Hipotiroidisme terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid (T3 dan T4) yang beredar dalam darah. Gejala hipotiroidisme pada umumnya muncul saat penderita *thalassemia* menginjak usia 10 tahun, dan pada beberapa penelitian dapat terjadi hingga usia dewasa. Manifestasi dari hipotiroidisme biasanya tidak spesifik, sehingga pasien sering tidak menyadari kondisi tersebut. Gejala klinis umum yang muncul pada hipotiroidisme antara lain kelelahan, peningkatan berat badan, kulit kering, intoleransi dingin, konstipasi, kelemahan otot, pembengkakan di sekitar mata, suara parau, dan ingatan yang buruk. Diagnosis awal dari hipotiroidisme harus lebih cepat dilakukan melalui tes fungsi tiroid (Rindang dkk., 2011; Chakera dkk., 2012; Panchal dan Patel, 2016; Hutahaen dan Hendrianingtyas, 2017).

2.2 Metabolisme Besi

Dalam tubuh manusia, zat besi terintegrasi dengan protein globin yang memfasilitasi pengangkutan oksigen ke seluruh tubuh. Zat besi penting dalam mengubah oksigen menjadi energi selular yang dapat digunakan sebagai komponen kunci dalam rantai transfer elektron. Zat besi juga dibutuhkan dalam proses eritropoiesis, sintesis DNA, dan neurotransmitter. Selain memiliki peran penting dalam tubuh, zat besi memiliki potensi yang bersifat toksik dengan membentuk radikal bebas. Oleh karena itu, diperlukan mekanisme pengaturan yang sangat hati-hati untuk proses homeostasis besi (Knovich dkk., 2009; Litton dan Lim, 2019).

Zat besi yang diabsorpsi oleh enterosit dapat langsung digunakan untuk proses metabolisme selular, disimpan, atau diekspor melalui membran basolateral untuk distribusi sistemik. Zat besi disimpan oleh enterosit, utamanya dalam bentuk feritin. Bila jumlah besi dalam plasma sangat rendah, beberapa besi yang terdapat di tempat penyimpanan feritin akan dilepaskan dengan mudah dan diangkut dalam bentuk transferin di dalam plasma ke area tubuh yang

membutuhkan. Selanjutnya, bersama dengan besi yang terikat, transferin masuk ke dalam eritroblas dengan mekanisme endositosis. Di dalam eritroblas, transferin melepaskan besi secara langsung ke mitokondria, tempat heme disintesis (Hall, 2011).

Bila tubuh menjadi jenuh dengan besi, sehingga seluruh apoferritin di tempat cadangan besi sudah terikat dengan besi, kecepatan absorpsi besi tambahan dari traktus intestinal akan sangat menurun. Sebaliknya, bila cadangan besi sangat berkurang, maka kecepatan absorpsinya akan bertambah hingga lima kali lipat dibandingkan kecepatan absorpsi normal. Jadi, jumlah total besi dalam tubuh diatur terutama dengan mengubah kecepatan absorpsinya (Hall, 2011).

2.3 Ferritin

Ferritin adalah protein yang penting dalam metabolisme besi. Ferritin mengandung sekitar 23% besi, dan apoferritin (gugus protein bebas besi) memiliki massa molekul sekitar 440 kDa. Ferritin terdiri dari 24 subunit 18,5 kDa, yang mengelilingi dalam bentuk misel sekitar 3.000-4.500 atom feri. Ferritin menyimpan besi yang dapat diambil kembali untuk digunakan sesuai kebutuhan. Dalam keadaan normal, hanya sedikit kadar ferritin yang terdapat dalam plasma manusia (Rodwell dkk., 2015).

Kadar ferritin dalam jumlah kecil dapat ditemukan dalam serum, yang merupakan marker klinis penting untuk menunjukkan status besi tubuh. Serum ferritin dapat diukur dengan menggunakan immunoassay, salah satunya salah satunya *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA). ECLIA adalah suatu metode untuk mendeteksi keberadaan antigen atau antibodi dengan memanfaatkan reaksi antara antigen dengan antibodi yang menghasilkan cahaya. ECLIA menggunakan teknologi tinggi yang memberi banyak keuntungan dibandingkan dengan metode lain. Metode ini memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi, sehingga dapat mendeteksi sampel konsentrasi rendah (Wang dkk., 2012).

Batas normal atas serum ferritin pada laki-laki dewasa adalah 300-400 µg/L, sedangkan batas normal atas untuk wanita dewasa adalah 150-200 µg/L (Cullis dkk., 2018). Penurunan kadar ferritin menjadi penanda defisiensi zat besi dan gangguan inflamasi usus. Peningkatan kadar ferritin menjadi penanda

karsinoma metastatik, leukemia, limfoma, penyakit hati (sirosis, hepatitis, kanker hati), zat besi berlebih (hemokromatosis), hemosiderosis, anemia (hemolitik, pernisiiosa, *thalassemia*), infeksi, inflamasi kronis dan akut (penyakit ginjal, neuroblastoma), dan kerusakan jaringan. Kadar feritin serum tinggi yang ekstrim, >2.000 ng/mL biasanya menandakan adanya kelebihan besi (hemosiderosis) (Puspitaningrum dkk., 2016).

2.4 Hormon Tiroid

Hormon tiroid penting bagi tubuh dalam mengatur metabolisme, pertumbuhan dan perkembangan normal pada manusia (Mullur dkk., 2014). Hormon ini dihasilkan oleh kelenjar tiroid, yang terdiri dari 2 hormon utama, yaitu tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Sekitar 93% hormon metabolik aktif yang disekresi oleh kelenjar tiroid adalah T4, dan 7% sisanya adalah T3. Sekresi kelenjar tiroid terutama diatur oleh TSH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior (Hall, 2011).

2.4.1 TSH

TSH adalah salah satu hormon kelenjar hipofisis anterior, yang merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul kira-kira 28.000. Hormon ini dapat meningkatkan sekresi T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid. Sekresi TSH oleh hipofisis anterior diatur oleh satu hormon hipotalamus, TRH, yang disekresikan oleh ujung-ujung saraf di dalam eminensia mediana hipotalamus (Hall, 2011).

TSH terdiri dari 2 rantai yang berhubungan secara nonkovalen, yaitu subunit α dan β dengan ikatan sulfida sentral. Subunit α adalah subunit yang sama persis dengan yang dimiliki oleh *luteinizing hormone* (LH), *follicle stimulating hormone* (FSH), dan *human chorionic gonadotropin* (hCG), sedangkan subunit β merupakan subunit yang unik dan memberikan aksi yang spesifik pada hormon yang disusunnya. Input positif yang paling penting untuk sintesis TSH adalah TRH, dan pengatur negatif yang paling kuat adalah kadar hormon tiroid di sirkulasi (Decroli dan Kam, 2017).

Untuk membedakan penyakit tiroid primer dan sekunder, evaluasi kadar TSH harus dibandingkan dengan kadar T3/T4. Apabila kadar TSH dan T3/T4

meningkat bersamaan, hal tersebut mengindikasikan hipotiroidisme atau hipertiroidisme sekunder. Namun, apabila kadar TSH dan T3/T4 saling berkebalikan, hal tersebut mengindikasikan penyakit tiroid primer (Pirahanchi dan Jialal, 2019).

2.4.2 FT4

T4 adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar tiroid dari iodida dan tiroglobulin. Kurang dari 0,05% tiroksin bersirkulasi secara bebas (FT4) dan bersifat aktif. FT4 yang bersifat aktif ini berfungsi untuk menstimulasi angka metabolisme dasar, termasuk penggunaan karbohidrat dan lipid, sintesis protein, pelepasan kalsium tulang, dan metabolisme vitamin. Pada bayi, FT4 berperan penting pada pertumbuhan dan perkembangan sistem saraf pusat. Kadar FT4 akan mempengaruhi pelepasan TSH dan TRH melalui mekanisme *negative-feedback* (Chernecky dan Berger, 2012).

Kadar FT4 dapat meningkat pada keadaan seperti hipertiroidisme dan gangguan mental akut. Penggunaan obat-obatan seperti amiodaron, heparin, dan propranolol juga dapat meningkatkan kadar FT4. Penurunan FT4 dapat terjadi pada keadaan anoreksia nervosa, hipotiroidisme, post-dialisis, kehamilan, dan penggunaan obat-obatan, seperti karbamazepin, fenilbutazon, rifampisin, dan tiosianat (Chernecky dan Berger, 2012).

2.5 Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Kadar TSH dan FT4

Kelebihan besi menyebabkan mortalitas dan morbiditas pada pasien *thalassemia*, karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengekskresi kelebihan besi tersebut. Pengendapan besi dapat terjadi di organ penting, terutama jantung, hati, dan kelenjar endokrin. Untuk menggambarkan cadangan besi serum, digunakan pemeriksaan kadar serum feritin. Pengendapan besi akan terjadi apabila kadar serum feritin meningkat $>1000 \mu\text{g/L}$ (Ratih dkk., 2011).

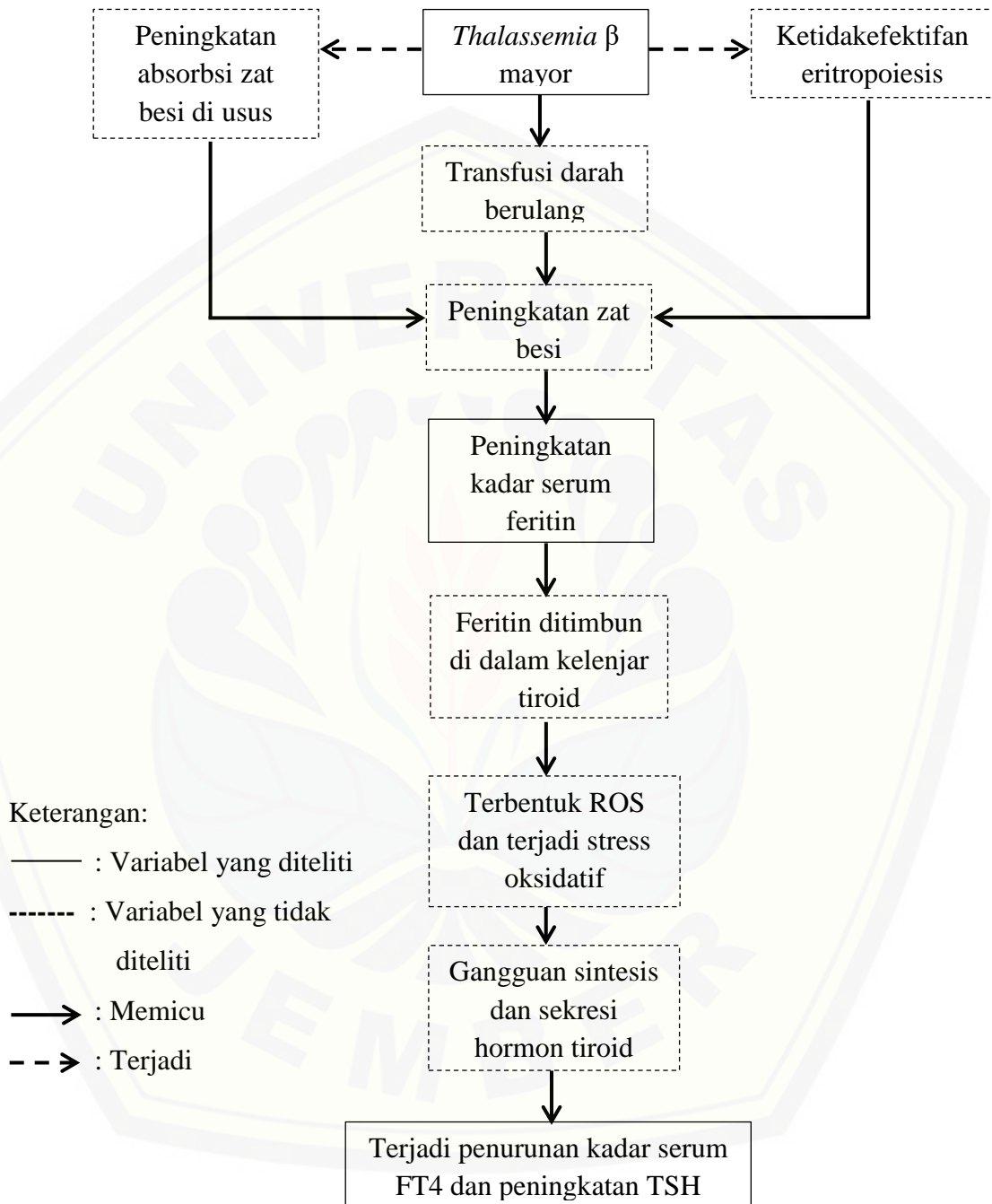
Komplikasi endokrin sering muncul pada pasien *thalassemia* mayor yang memerlukan transfusi secara rutin dan terus-menerus, termasuk disfungsi tiroid.

Sitotoksisitas besi secara langsung dapat mempengaruhi kelenjar tiroid. Hal tersebut dikarenakan kelebihan besi merupakan sumber utama dari *reactive oxygen species* (ROS), yang bersifat sangat toksik pada kelenjar tiroid, terutama segmen anterior. Apabila kadar ROS melebihi kadar antioksidan, kelenjar tiroid akan mengalami stress oksidatif yang nantinya akan merusak sel. Bentuk disfungsi tiroid yang paling sering terjadi adalah hipotiroidisme yang akan mengakibatkan menurunnya produksi hormon tiroid. Hipotiroidisme pada umumnya bermanifestasi saat penderita *thalassemia* menginjak usia 10 tahun. Hormon tiroid memegang peranan penting dalam pertumbuhan seseorang, sehingga bila terjadi kekurangan hormon ini, metabolisme dan pertumbuhan tubuh akan mengalami gangguan. Hipotiroidisme terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid (T3 dan T4) yang beredar dalam darah (Mahdi, 2014; Hutahaen dan Hendrianingtyas, 2017; Bazi dkk., 2018).

Produk utama dari kelenjar tiroid adalah hormon T4, sedangkan T3 hanya sekitar 7% dari kelenjar tiroid langsung. Kadar TSH selain menggambarkan status hipotalamus-hipofisis-tiroid, juga digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. Kenaikan atau penurunan kadar hormon tiroid, terutama FT4 dapat mengakibatkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali. Hal ini menggambarkan bahwa TSH dan FT4 merupakan indikator status tiroid yang sangat sensitif (Delpita dan Rachmawati, 2019).

Hipotiroidisme primer adalah jenis disfungsi tiroid yang paling umum terjadi pada pasien *thalassemia* β mayor. Hipotiroidisme primer dapat didiagnosis secara laboratorium dengan mengukur kadar serum TSH yang meningkat dan penurunan dari FT4. Apabila kadar TSH meningkat, sedangkan FT4 dalam batas normal, keadaan ini disebut dengan hipotiroidisme subklinis. Kadar TSH normal adalah sekitar 0,4-4,5 mIU/L, dan pada pasien dengan hipotiroidisme primer, TSH dapat meningkat diatas 10 mIU/L (Chakera dkk., 2012; Panchal dan Patel, 2016).

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

Pada pasien *thalassemia β mayor* terjadi peningkatan kadar zat besi bebas akibat dari penyerapan zat besi di usus, eritropoiesis yang tidak efektif, dan efek samping

dari transfusi darah berulang. Peningkatan kadar besi bebas dapat diukur dengan peningkatan kadar feritin. Salah satu tempat penyimpanan kelebihan besi dalam tubuh terdapat di kelenjar tiroid. Penumpukan zat besi ini menyebabkan terbentuknya ROS pada kelenjar tiroid sehingga dapat terjadi stress oksidatif. Hal ini akan menyebabkan gangguan sintesis dan sekresi hormon tiroid, yang berakibat pada penurunan dari kadar serum FT4. Penurunan dari kadar serum FT4 akan menstimulasi pelepasan TSH oleh hipotalamus melalui mekanisme *negative-feedback*.

2.7 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat korelasi antara kadar serum feritin dengan kadar serum TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor di rumah sakit di Jember.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional* (Delpita dan Rachmawati, 2019).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

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

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis *thalassemia* β mayor di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien *thalassemia* β mayor di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik yang terdaftar sejak bulan Januari-November 2017 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebagai berikut.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien *thalassemia* β mayor yang melakukan transfusi darah paling sedikit enam kali per tahun dalam dua tahun di SMF IKA RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik Kabupaten Jember (Suriapperuma dkk., 2018).
- 2) Pasien penderita *thalassemia* β mayor laki-laki maupun perempuan berusia 1-18 tahun.

- 3) Orang tua setuju dan bersedia ikut dalam penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani *informed consent* yang diberikan.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien dengan penyakit autoimun, kelainan hepar dan keganasan.
- 2) Pasien dengan riwayat keluarga menderita hipotiroidisme.
- 3) Pasien yang mengonsumsi obat-obatan tiroid/antitiroid.
- 4) Pasien yang telah mendapat tindakan transplantasi sumsum tulang

3.3.3 Besar Sampel

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

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

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

3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data pada yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer adalah data yang diambil dari pasien *thalassemia* β mayor berupa pemeriksaan kadar serum feritin, TSH, dan FT4. Data sekunder berupa jenis kelamin, usia, pemeriksaan abdomen, Hb sebelum transfusi, total transfusi darah seumur hidup, jenis terapi kelasi, yang didapatkan dari rekam medis atau buku rapor pasien *thalassemia* β mayor selama menjalani pengobatan di RSD dr. Soebandi dan Rumah Sakit Jember Klinik.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Dependen

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar serum TSH dan FT4 yang diperiksa dengan metode *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA).

3.5.2 Variabel Independen

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar serum feritin yang diukur menggunakan *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA).

3.6 Definisi Operasional

3.6.1 Kadar Serum Feritin

Kadar serum feritin adalah marker kelebihan simpanan besi dalam darah yang diukur dengan metode *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA) dengan alat Cobas E 411 dengan satuan ng/mL. Nilai rujukan yang dipakai adalah 30-400 ng/mL untuk laki-laki, dan 13-150 ng/mL untuk perempuan. Skala pengukuran yang digunakan adalah rasio. Pengambilan darah vena untuk pemeriksaan feritin dilakukan saat kontrol rutin sebelum dilakukan transfusi darah, dengan mengambil sampel darah sebanyak 5 mL yang dilakukan sebanyak satu kali oleh tenaga kesehatan. Sampel darah akan dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan disimpan didalam *coolbox* sebelum didistribusikan ke laboratorium. Pemeriksaan ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember (Roche, 2014).

3.6.2 Kadar Serum TSH

Kadar serum TSH digunakan untuk mengetahui gangguan dari fungsi kelenjar tiroid yang diukur dengan metode *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA) dengan alat Cobas E 411 dengan satuan $\mu\text{IU/mL}$. Nilai rujukan yang dipakai adalah 0,4-4,20 mU/L. Skala pengukuran yang digunakan adalah rasio. Pengambilan sampel serum dilakukan saat kontrol rutin sebelum dilakukan transfusi darah (Chernecky dan Berger, 2012).

3.6.3 Kadar Serum FT4

Kadar serum FT4 digunakan untuk mengetahui gangguan dari fungsi kelenjar tiroid yang diukur dengan metode *Electrochemiluminescent assay* (ECLIA) dengan alat Cobas E 411 dengan satuan ng/dL. Nilai rujukan yang dipakai adalah 0,58-1,64 ng/dL. Skala pengukuran yang digunakan adalah rasio.

Pengambilan sampel serum dilakukan saat kontrol rutin sebelum dilakukan transfusi darah (Chernecky dan Berger, 2012).

3.7 Instrumen Penelitian

3.7.1 Rekam Medis

Rekam medis 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 *thalassemia*, Hb saat masuk RS, total transfusi darah, dan terapi kelasi.

3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Serum Feritin

- a. Alat yang digunakan dalam penelitian: spuit 3 cc, jarum suntik ukuran 23 G, kapas, alkohol, tabung EDTA, pipet mikro, *microtiter plate reader* untuk absorbansi 492 nm, sentrifuge, kertas absorban, dan kertas grafik.
- b. Bahan yang digunakan dalam penelitian: 10 μ l serum pasien, preparat antiferritin Ig G yang dikonjugasi dengan horseradish peroxidase, buffer A (*phosphate-buffered saline* pH 7,2), buffer B (5 gram *bovine serum albumin* dalam 1 liter buffer A), buffer C (*carbonate buffer* pH 9,6), buffer D (*citrate phosphate buffer* pH 5), larutan substrat, dan larutan standar feritin.

3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Serum TSH

- a. Alat yang digunakan dalam penelitian antara lain: kalibrator (Elecsys TSH Calset), cobas E 411, dan pipet 100-1000 μ L.
- b. Bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain: 50 μ L serum, antibodi spesifik TSH *monoclonal biotinylassi*, antibodi spesifik T4 yang dilabel dengan kompleks ruthenium, dan mikropartikel yang dilapisi streptavidin.

3.7.4 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Serum FT4

- a. Alat yang digunakan dalam penelitian antara lain: kalibrator (Elecsys Free T4 Calset), cobas E 411, dan pipet 100-1000 μ L.

- b. Bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain: 15 μ L serum, biotin dan mikropartikel yang dilapisi streptavidin, antibodi spesifik T4 yang dilabel dengan kompleks ruthenium, dan *Procell*.

3.8 Prosedur Pemeriksaan

3.8.1 Prosedur Pemeriksaan Kadar Serum Feritin

Prosedur pemeriksaan serum feritin pasien *thalassemia* β mayor adalah sebagai berikut:

- a. Melapisi *microtiter plate*, dengan cara:
 - 1) Mengencerkan preparat antiferitin Ig G dengan 2 μ g/mL buffer C, menambahkan 200 μ L ke dalam tiap-tiap sumuran.
 - 2) Menutup dan melakukan inkubasi semalam pada suhu 40 $^{\circ}$ C. Mengosongkan sumuran dengan cara dibalik dan melakukan *tapping* pada handuk kering.
 - 3) Menambahkan 200 μ L 0,05% *bovine serum albumin* 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 40 $^{\circ}$ C.
- b. Mengencerkan 50 μ L serum pasien dengan 1 ml buffer B.
- c. Menambahkan 200 μ L larutan standar dan serum pasien ke dalam tiap sumuran dalam waktu 20 menit
- d. Menutup dan mendiamkan selama 20 menit pada suhu kamar dan menghindarkan dari sinar matahari.
- e. Mengosongkan sumuran dan mencuci tiga kali dengan buffer A
- f. Menambahkan 200 μ L preparat konjugasi antiferitin Ig G dengan *horseradish peroxidase* yang telah diencerkan, menutup dan mendiamkan selama 2 jam pada suhu kamar.
- g. Mencuci tiga kali dengan buffer A.
- h. Menambahkan 200 μ L larutan substrat pada tiap-tiap sumuran, melakukan inkubasi selama 30 menit.

- i. Menambahkan 50 μL 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 μL larutan dari tiap sumuran dan masukkan dalam 800 μL air, kemudian dibaca dengan fotometer (Roche, 2014).

3.8.2 Prosedur Pemeriksaan Kadar Serum TSH

Prosedur pemeriksaan kadar serum TSH pada pasien *thalassemia* β mayor sebagai berikut:

- a. Inkubasi pertama: 50 μL sampel, dan antibodi spesifik TSH *monoclonal biotinylasi* dan antibodi spesifik T4 yang dilabel dengan kompleks ruthenium membentuk kompleks *sandwich*.
- b. Inkubasi kedua: setelah ditambahkan dan mikropartikel yang dilapisi streptavidin, kompleks yang terbentuk berikatan dengan fase solid melalui interaksi biotin dengan streptavidin.
- c. Campuran reaksi diaspirasi dalam sel pengukur, dan mikropartikel secara magnetik ditangkap pada permukaan elektroda. Substansi yang tidak berikatan dibuang melalui *Procell*. Aplikasi voltase (tegangan) pada elektroda kemudian menginduksi emisi *chemiluminescent* yang diukur oleh *photomultiplier*.
- d. Hasil ditetapkan melalui kurva kalibrasi yang merupakan instrumen yang dihasilkan secara khusus oleh kalibrasi dua titik dan master kurva dihasilkan melalui reagen *barcode* (Wirawati, 2017).

3.8.3 Prosedur Pemeriksaan Kadar Serum FT4

Prosedur pemeriksaan kadar serum FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor sebagai berikut:

- a. Inkubasi pertama: 15 μL sampel, dan antibodi spesifik T4 yang dilabel dengan kompleks ruthenium

- b. Inkubasi kedua: setelah ditambahkan biotin dan mikropartikel yang dilapisi streptavidin, kompleks yang terbentuk berikatan dengan fase solid melalui interaksi biotin dengan streptavidin.
- c. Campuran reaksi diaspirasi dalam sel pengukur, dan mikropartikel secara magnetik ditangkap pada permukaan elektroda. Substansi yang tidak berikatan dibuang melalui *Procell*. Aplikasi voltase (tegangan) pada elektroda kemudian menginduksi emisi *chemiluminescent* yang diukur oleh *photomultiplier*.
- d. Hasil ditetapkan melalui kurva kalibrasi yang merupakan instrumen yang dihasilkan secara khusus oleh kalibrasi dua titik dan master kurva dihasilkan melalui reagen *barcode* (Wirawati, 2017).

3.9 Prosedur Pengambilan Data

3.9.1 Uji Kelayakan

Peneliti mengajukan berkas permohonan uji kelayakan ke komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Hal ini dilakukan karena penelitian ini menggunakan subyek rekap data rekam medis manusia sehingga dibutuhkan persetujuan etik. Setelah peneliti mendapat persetujuan etik kemudian mulai dilakukan penelitian.

3.9.2 Perizinan

Peneliti mengajukan 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 institusi dari RSD dr. Soebandi dan RS Jember Klinik.

3.9.3 *Informed Consent*

Peneliti memberi penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian kepada orangtua pasien *thalassemia* β mayor. Kemudian orangtua pasien menandatangani lembar *informed consent* (jika pasien berusia kurang dari 12

tahun) dan pasien (jika pasien berusia lebih dari 12 tahun) yang diberikan oleh peneliti sebagai bukti kesediaan mengikuti penelitian.

3.9.4 Pengambilan Data

Pengambilan Data Sekunder

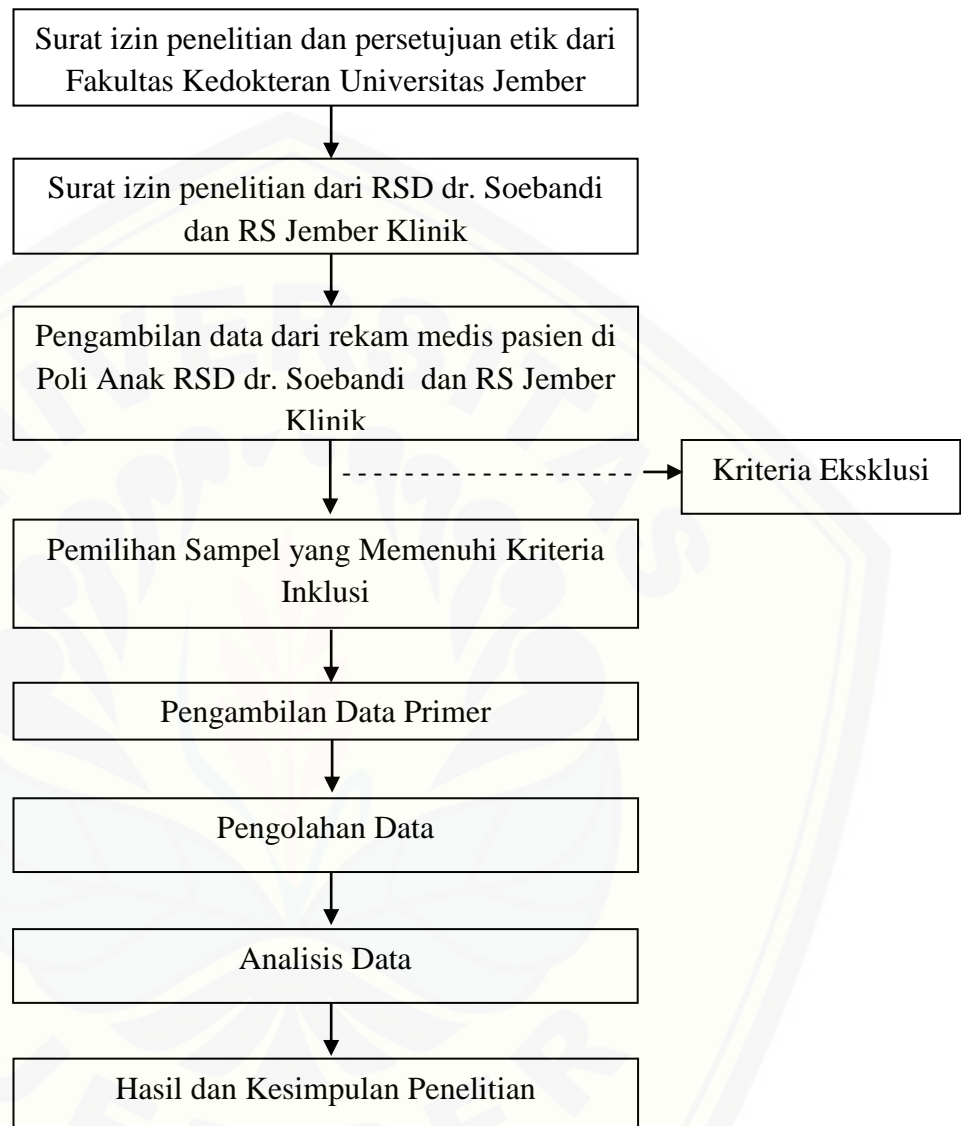
- a. Mencatat data identitas pasien
- b. Pengisian lembar untuk rekapan data oleh peneliti yang didapatkan dari data sekunder di ruang rekam medis RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik. Data akan direkap dalam bentuk tabel observasi yang akan dilakukan saat penelitian.

3.10 Analisis Data

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji hipotesis korelasi menggunakan data numerik, sehingga termasuk dalam penelitian parametrik. Sebelum dilakukan uji korelasi, dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Hubungan kadar feritin dengan kadar serum TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor diuji dengan menggunakan uji statistik *Pearson* apabila data terdistribusi normal, dan menggunakan uji statistik *Spearman* apabila data tidak terdistribusi normal, dengan nilai p bermakna apabila $<0,05$ dan interval kepercayaan 95%. Data yang diperoleh dilakukan analisis menggunakan program SPSS 24.0.

3.11 Alur Penelitian

Alur penelitian ini dapat dijelaskan melalui bagan berikut:



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar serum feritin dengan kadar serum TSH dan FT4 pada pasien *thalassemia* β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik.

5.2 Saran

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

1. Bagi rumah sakit, perlu dilakukannya pemeriksaan fungsi tiroid terhadap pasien yang berusia lebih dari 10 tahun yang berisiko terhadap kejadian hipotiroidisme.
2. Bagi peneliti selanjutnya, apabila ingin mengembangkan penelitian ini lebih lanjut diharapkan menggunakan jumlah sampel lebih banyak sehingga dapat digeneralisasikan, membandingkan pengaruh kadar feritin pada pasien *thalassemia* anak dan dewasa, dan memastikan calon sampel rutin mengonsumsi obat kelasi besi.
3. Bagi keluarga pasien dan rumah sakit, perlu dilakukannya edukasi pada pasien untuk mengonsumsi obat kelasi besi secara rutin agar kadar zat besi dalam tubuh dapat terkontrol dan tidak terjadi peningkatan kadar serum feritin yang berlebihan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfalah, C., D. A. Wisnumurti, E. Windiastuti, H. A. Sjakti, D. Putro, H. F. Wulandari, dan Y. Devaera. 2018. Pengaruh kadar hemoglobin pre-transfusi dan feritin serum terhadap pertumbuhan fisik pasien thalassemia β mayor. *Sari Pediatri*. 19(6): 349-355.
- Angastiniotis, M., dan S. Lobitz. 2019. Thalassemia: an overview. *International Journal of Neonatal Screening*. 5(16).
- Atmakusuma, D., dan I. Setyaningsih. 2014. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing.
- Bazi, A., H. Harati, A. Khosravi-Bonjar, E. Rakhshani, dan M. Delaramnasab. 2018. Hypothyroidism and hypoparathyroidism in thalassemia major patients: a study in Sistan and Baluchestan Province, Iran. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 16(2).
- Benz, E. J. 2016. Disorders of hemoglobin. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Capellini, M. D., A. Cohen, J. Porter, A. Taher, dan V. Viprakasit. 2014. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia*. Nicosia: Thalassemia International Federation.
- Chakera, A. J., S. H. S. Pearce, dan B. Vaidya. 2012. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Design, Development, and Therapy*. 6: 1-11.
- Chandra, A., dan S. Rahman. 2016. Fungsi tiroid pasca radioterapi tumor ganas kepala-leher. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(3): 745-751.
- Chernecky, C., dan B. Berger. 2012. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures, 6th Edition*. USA: Elsevier.
- Chirico, V., L. Antonio, S. Vincenzo, N. Luca, F. Valeria, P. Basilia, R. Luciana, S. Carmelo, dan A. Teresa. 2013. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *European Journal of Endocrinology*. 169(6): 785-793.
- Cullis, J. O., E. J. Fitzsimons, W. J. Griffiths, E. Tsochatzis, dan D. W. Thomas. 2018. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British Journal of Haematology*. 181: 331-340.

- Decroli, E., dan A. Kam. 2017. Dampak klinis thyroid stimulating hormone. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 6(1): 222-230.
- Delpita, A., dan B. Rachmawati. 2019. Hubungan kadar ferritin dengan TSH dan FT4 akibat transfusi berulang pada penderita thalassemia di RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 10(2): 403-407.
- Hall, J. E. 2011. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th Ed. USA: Elsevier.
- Hoffbrand, A. V., dan P. A. H. Moss. 2015. *Hoffbrand's Essential Haematology*, 7th edition. USA: John Wiley & Sons Ltd.
- Hoffman, R., E. Benz, L. Silberstein, J. Weitz, J. Anastasi, dan H. Heslop. 2017. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th Edition. USA: Elsevier.
- Hutahaen, F. V. A., dan M. Hendrianingtyas. 2017. Hubungan jumlah transfusi dengan kadar TSH pada thalassemia. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 6(2): 558-566.
- Kadhim, K. A., K. H. Baldawi, dan F. H. Lami. 2017. Prevalence, incidence, trend, and complications of thalassemia in Iraq. *International Journal for Hemoglobin Research*. 41(3): 164-168.
- Karunaratna, A. M. D. S., J. G. S. Ranasingha, dan R. M. Mudiyanse. 2017. Iron overload in beta thalassemia major patients. *International Journal Blood Transfusion Immunohematology*. 7: 33-40.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 01.07/MENKES/1/2018. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia*. 2 Januari 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Knovich, M. A., J. A. Storey, L. G. Coffman, S. V. Torti, dan F. M. Torti. 2009. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*. 23(3): 95-104.
- Li, J., Y. Lin, X. Li, dan J. Zhang. 2019. Economic evaluation of chelation regimens for beta thalassemia major: a systematic review. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 11(1).
- Lichtman, M. A., K. Kaushansky, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns, dan M. Caligiuri. 2015. *Williams Hematology*, 9th Edition. USA: McGraw-Hill Professional.
- Litton, E., dan J. Lim. 2019. Iron metabolism: an emerging therapeutic target in critical illness. *Critical Care*. 23(81).

- Lubis, D. A., dan E. M. Yunir. 2018. Endocrinopathies in thalassemia major patient. 2018. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 125.
- Made, A., dan A. Ketut. 2011. Profil pertumbuhan, hemoglobin pre-transfusi, kadar feritin, dan usia tulang anak pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri*. 13(4): 299-304.
- Mahdi, E. A. 2014. Relationship between oxidative stress and atioxidant status in beta thalassemia major patients. *Acta Chimica & Pharmaceutica indica*. 4(3): 137-145.
- Mariani, D., Y. Rustina, dan Y. Nasution. 2014. Analisis faktor yang memengaruhi kualitas hidup anak thalassemia beta mayor. *Jurnal Keperawatan Indonesia*. 17(1): 1-10.
- Mullur, R., Y. Liu, dan G. A. Brent. 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiology Reviews*. 94: 355-382.
- Ningsih, D. D. R., B. Panunggal, A. Pramono, dan D. Y. Fitranti. 2018. Hubungan asupan protein dan kebiasaan makan pagi terhadap kadar hemoglobin pada anak usia 9-12 tahun di Tambaklorok Semarang Utara. *Journal of Nutrition College*. 7(2): 71-76.
- Panchal, R., dan A. Patel. 2016. Prevalence of hypothyroidism in children with β -thalassemia major in children coming to the New Civil Hospital, Surat, Gujarat. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 5(12): 2475-2478.
- Papadakis, M. A., dan McPhee S. J. 2013. *Current Medical Diagnosis & Treatment, 52nd Ed.* USA: McGraw-Hill Education.
- Pratama, A., E. Yerizel, dan R. Afriant. 2014. Hubungan kadar FT4 dan TSH serum dengan profil lipid darah pada pasien hipertiroid yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2009-2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 3(1): 21-26.
- Pennell, D. J., J. E. Udelson, A. E. Arai, B. Bozkurt, A. R. Cohen, R. Galanello, T. M. Hoffman, M. S. Kiernan, S. Lerakis, A. Piga, J. B. Porter, J. M. Walker, dan J. Wood. 2013. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major. *AHA Consensus Statement*.
- Pirahanchi, Y., dan I. Jialal. 2019. Physiology, thyroid stimulating hormone (TSH). *StatPearls*. California: StatPearls Publising; Treasure Island.

- Puspitaningrum, T. K., G. I. Rambert, dan M. F. Wowor. 2016. Gambaran kadar feritin pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *Jurnal e-Biomedik*. 4(1).
- Putri, D. M., F. Oenzil, dan Efrida. 2015. Gambaran status gizi anak talasemia beta mayor di RSUP dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(3): 803-807.
- Rachmilewitz, E. A., dan P. J. Giardina. 2011. How I treat thalassemia. *Blood Journal*. 118(13): 3479-3488.
- Ratih, D., R. Susanto, dan B. Sudarmanto. 2011. Pengaruh deferasirox terhadap kadar T4 dan TSH pada β -thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi. *Sari Pediatri*. 12(6): 433-439.
- Rejeki, D. S. S., N. Nurhayati, Supriyanto, dan E. Kartikasari. 2012. Studi epidemiologi deskriptif talasemia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 7(3): 139-144.
- Rindang, C., J. R. L. Batubara, P. Amalia, dan H. Satari. 2011. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patients with severe iron overload. *Paediatrica Indonesiana*. 51(2).
- Rodwell, V. W., D. A. Bender, K. M. Botham, P. J. Kenelly, dan P. A. Weil. 2015. *Harper's Illustrated Biochemistry, 30th Ed.* USA: McGraw-Hill Companies.
- Roche. 2014. Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) for the in vitro quantitative determination of ferritin in human serum or plasma. *Roche Diagnostic International*.
- Safitri, R., J. Ernawaty, dan D. Karim. 2015. Hubungan kepatuhan transfusi dan konsumsi kelasi besi terhadap pertumbuhan anak dengan talasemia. *JOM*. 2(2): 1474-1483.
- Sanctis, V. D., A. T. Soliman, D. Canatan, M. A. Yassin, S. Daar, H. Elsedfy, S. D. Maio, G. Raiola, J. V. Corrons, dan C. Kattamis. 2019. Thyroid disorders in homozygous β -thalassemia: current knowledge, emerging issues, and open problems. 11(1).
- Sawitri, H., dan C. A. Husna. 2018. Karakteristik pasien talasemia beta mayor di BLUD RSU Cut Meutia Aceh Utara Tahun 2018. *Jurnal Averrous*. 4(2).
- Suriapperuma, T., R. Peiris, C. Mettananda, A. Premawardhena, dan S. Mettananda. 2018. Body iron status of children and adolescents with transfusion dependent β -thalassaemia: trends of serum ferritin and

associations of optimal body iron control. *BMC Research Notes*. 11: 547-559.

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): 16-28.

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.

Upadya, S. H., M. S. Rukmini, S. Sundararajan, B. S. Baliga, dan N. Kamath. 2018. Thyroid function in chronically transfused children with beta thalassemia major: a cross-sectional hospital based study. *International Journal of Pediatrics*. 2018: 1-5.

Wahidiyat, P. A., S. Sastroasmoro, S. Fucharoen, I. Setianingsih, dan S. A. Putriasih. 2018. Applicability of a clinical scoring for disease severity of β -thalassemia/hemoglobin E in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*. 27: 26-32.

Wang, C., J. Wu, C. Zong, J. Xu, dan H. Ju. 2012 Chemiluminescent immunoassay and its applications. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*. 40(1): 3-10.

Wirawati, I. A. P. 2017. Pemeriksaan Tiroid. *Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

Yaman, A., P. Isik, N. Yarali, S. Karademir, S. Cetinkaya, A. Bay, S. Ozkasap, A. Kara, dan B. Tunc. 2013. Common complications in beta-thalassemia patients. *International Journal of Hematology and Oncology*. 23(3): 193-199.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Surat keterangan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember

KOMISI 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.1320/H25.1.11/KE/2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Nanda Rizki Yulinar Pramesti
Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas Jember
Name of the Institution

Dengan judul:
Title
**"Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien
Thalassemia Beta Mayor di Rumah Sakit di Jember"**
*"Correlation between Ferritin Serum Level with TSH and FT4 Serum Level in Major Beta Thalassemia
Patients in Hospitals 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 22 November 2019 sampai dengan tanggal 22 November 2020.
This declaration of ethics applies during the period November 22, 2019 until November 22, 2020.

November 22, 2019
Profesor and Chairperson,
DR. dr. Rini Riyanti, Sp.PK



Lampiran 3.2 Surat ijin penelitian oleh RSD dr. Soebandi Jember


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

Jember, 11 Desember 2019

Nomor : 423.4/10397/610/2019
 Sifat : Penting
 Perihal : Permohonan Penelitian

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

Di
JEMBER


Menindak lanjuti surat permohonan saudara Nomor :
 29722/UN25.1.11/LT/2019 Tanggal 03 Desember 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 : Nanda Rizki Yulinar Pramesti
 NIM : 162010101119
 Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Judul Penelitian : Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar
 Serum TSH dan FT4 pada Pasien Thalassemia B
 Mayor di Rumah Sakit dr. Soebandi Jember

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan
 Bidang Diklat.

Demikian untuk diketahui, atas perhatiannya kami sampaikan terima
 kasih.

Januari 11 Desember 2018
 E IS DAM


 Direktur
 dr. Hendro Soellstijono, 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

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 - 68111
Telepon (0331) 487 104, 487 221
Faksimili (0331) 485 931
Jember, 19 Desember 2019

Nomor : RSP-Rupa2/19.079
Lampiran :
Perihal : IJIN PENELITIAN

Kepada Yth :
Dekan
Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
di
Tempat

Menjawab surat Saudara nomor : 2972/UN25.1.11/LT/2019 perihal Permohonan Ijin Melaksanakan Penelitian kepada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut :

Nama : Nanda Rizki Yulinar Pramesti
NIM : 162010101119
Judul Penelitian : Hubungan Antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 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.


Dr. M. Agus Burhan Syah
Kepala Rumah Sakit

Lampiran 3.4 Lembar persetujuan (*Informed Consent*)**LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON SAMPEL**

Saya Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Nanda Rizki Yulinar Pramesti NIM 162010101119) sedang melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar serum feritin dengan kadar serum TSH dan FT4 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 kelenjar tiroid.

Anda termasuk dalam kriteria yang dibutuhkan dalam penelitian ini, oleh karena itu peneliti meminta Anda untuk menjadi sukarelawan dalam penelitian yang akan dilakukan. Setelah lembar persetujuan terisi, peneliti akan melakukan pengambilan sampel darah. Manfaat dari penelitian ini adalah Anda dapat mengetahui apakah terjadi penurunan pada kadar TSH dan FT4 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 mencantumkan 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 Nanda Rizki Yulinar Pramesti Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada nomor 081230223909.

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 : Nanda Rizki Yulinar Pramesti

Fakultas : Kedokteran Universitas Jember

dengan judul penelitian “Hubungan antara Kadar Serum Feritin dengan Kadar Serum TSH dan FT4 pada Pasien *Thalassemia* β Mayor di Rumah Sakit di Jember”

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

Subjek Penelitian

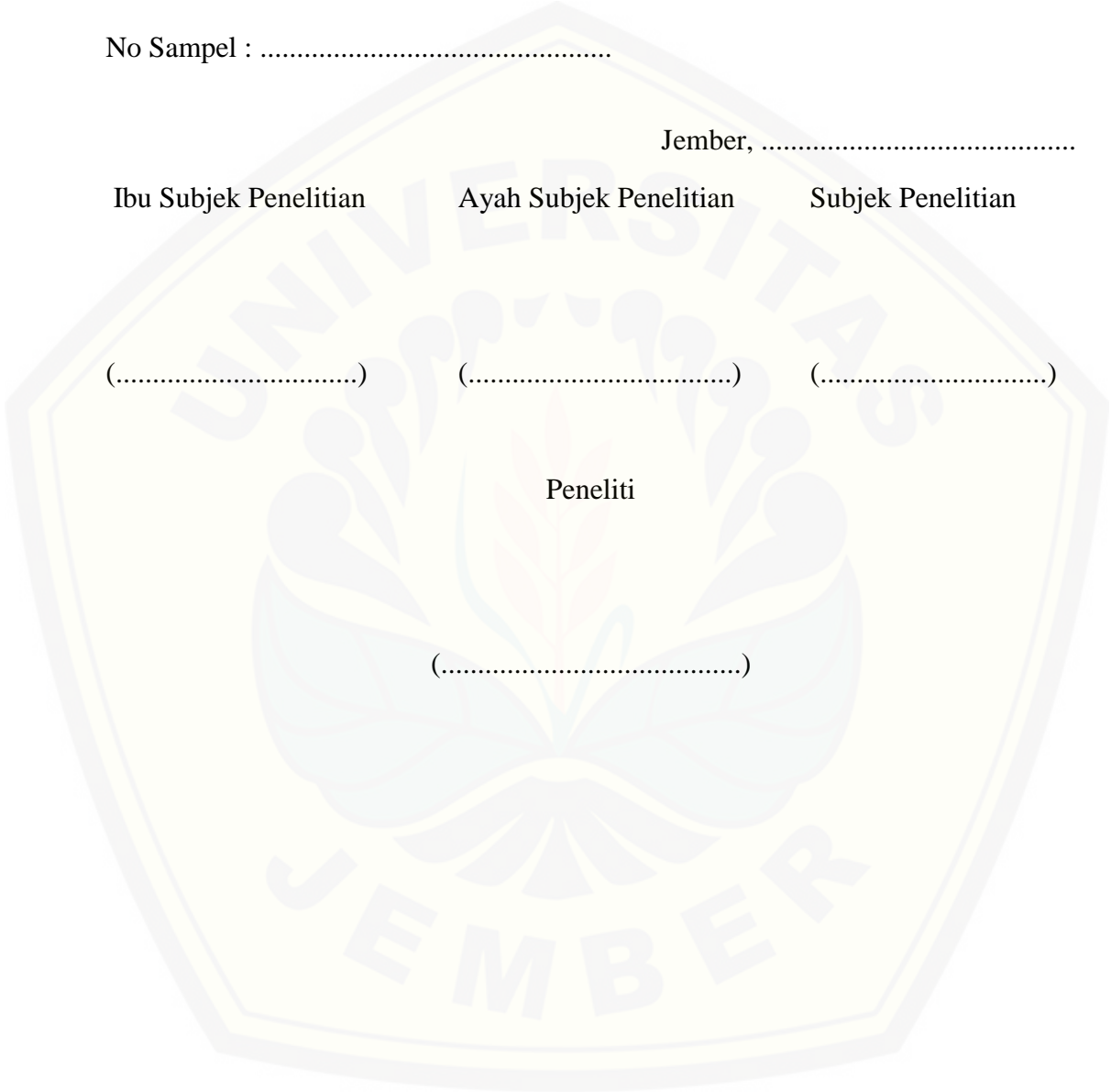
(.....)

(.....)

(.....)

Peneliti

(.....)

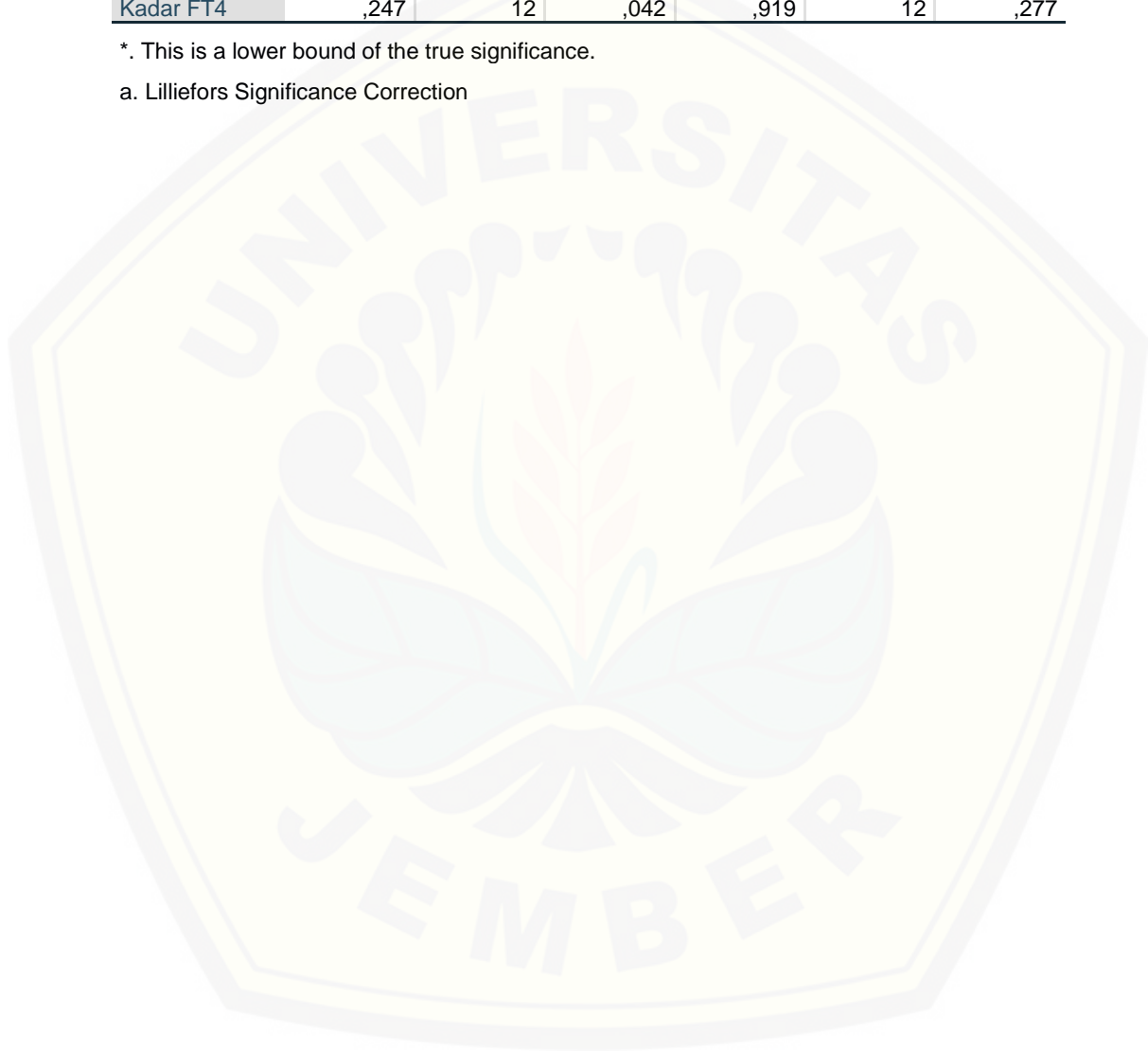


Lampiran 4.1 Uji normalitas data

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Feritin	,177	12	,200*	,958	12	,762
Kadar TSH	,218	12	,121	,828	12	,020
Kadar FT4	,247	12	,042	,919	12	,277

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

a. Lilliefors Significance Correction



4.2 Uji Korelasi *Spearman***Correlations**

			Kadar Feritin	Kadar TSH
Spearman's rho	Kadar Feritin	Correlation Coefficient	1,000	-,252
		Sig. (2-tailed)	.	,430
		N	12	12
	Kadar TSH	Correlation Coefficient	-,252	1,000
		Sig. (2-tailed)	,430	.
		N	12	12

Correlations

			Kadar Feritin	Kadar FT4
Spearman's rho	Kadar Feritin	Correlation Coefficient	1,000	,067
		Sig. (2-tailed)	.	,837
		N	12	12
	Kadar FT4	Correlation Coefficient	,067	1,000
		Sig. (2-tailed)	,837	.
		N	12	12