



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR  
GLUTATION (GSH) PADA PASIEN TALASEMIA BETA  
MAYOR DI RSD DR. SOEBANDI KABUPATEN JEMBER**

**SKRIPSI**

**Oleh**

**Amalia Nur Zahra  
NIM 142010101041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR  
GLUTATION (GSH) PADA PASIEN TALASEMIA BETA  
MAYOR DI RSD DR. SOEBANDI KABUPATEN JEMBER**

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Amalia Nur Zahra  
NIM 142010101041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberikan rahmat, hidayah, anugerah, dan kemudahan kepada saya;
2. Nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wa Sallam sebagai junjungan dan tauladan;
3. Orang tua saya tercinta, Bapak M. Ngali dan Ibu Mar'atus Sholihah yang selalu memberikan bimbingan, kasih sayang, dan do'a tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
4. Kakak saya M. Hafidh Wahidiyas dan Ratna Juwita yang selalu memberikan saya semangat yang memotivasi saya;
5. Adik saya Maulida Ilma Sadida dan Citra Putri Rengganis tercinta;
6. Para guru-guru sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan manusia yang berilmu dan bertakwa;
7. Keluarga besar angkatan 2014 Elixir Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
8. Keluarga besar *Student Research Center Revolution* Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
9. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

**MOTO**

“Dan janganlah kamu (merasa) lemah, dan jangan (pula) bersedih hati, sebab kamu paling tinggi (derajatnya), jika kamu orang beriman”  
(Q.S Ali ‘Imran: 139)<sup>\*)</sup>



---

<sup>\*)</sup> Departemen Agama Republik Indonesia. 2006. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*.  
CV. Pustaka Agung Harapan

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Amalia Nur Zahra

NIM : 142010101041

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

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

Jember, 13 Desember 2017

Yang menyatakan,

Amalia Nur Zahra

NIM 142010101041

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR  
GLUTATION (GSH) PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI  
RSD DR. SOEBANDI KABUPATEN JEMBER**

Oleh

**Amalia Nur Zahra**

**NIM 142010101041**

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar Glutation (GSH) pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember” karya Amalia Nur Zahra telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 13 Desember 2017

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

**Tim Penguji:**

Ketua,

dr. Hairrudin, M.Kes.  
NIP 19751011 200312 1 008

Anggota II,

dr. Rini Riyanti, Sp.PK  
NIP 19720328 199903 2 001

Anggota I,

dr. Yuli Hermansyah, Sp.PD  
NIP 19660711 199601 1 001

Anggota III,

dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si.  
NIP 19840916 200801 2 003

Mengesahkan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Enny Suswati, M.Kes.  
NIP 19700214 199903 2 001

## RINGKASAN

**Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar Glutation (GSH) pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember;** Amalia Nur Zahra, 142010101041; 2017: 67 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Talasemia merupakan sindrom kelainan yang diturunkan (*inherited*) dan termasuk ke dalam golongan penyakit hemoglobinopati. Hemoglobinopati merupakan kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam atau dekat gen globin. Menurut data Kementerian Kesehatan 2017 di Indonesia jumlah penderita talasemia mencapai 7.029 pada tahun 2015. Tanda dan gejala penyakit ini akan muncul dalam 2 tahun pertama kehidupannya. Penderita akan mengalami anemia berat dan masalah kesehatan serius lainnya seperti pucat, lesu, nafsu makan menurun, urin lebih pekat, dan kulit kekuningan. Terapi utama yang diberikan adalah transfusi darah setiap 2-3 minggu sekali selama seumur hidup. Namun, transfusi yang berulang pada pasien talasemia beta mayor akan menyebabkan penderita mengalami kelebihan zat besi. Kelebihan besi dalam tubuh ditandai dengan peningkatan kadar feritin. Meningkatnya besi dalam tubuh menyebabkan kapasitas penyimpanan besi terlampaui sehingga dalam tubuh penderita banyak terdapat besi bebas yang dapat memicu stres oksidatif melalui reaksi fenton. Saat terjadi stres oksidatif tubuh akan mengeluarkan antioksidan salah satunya adalah GSH. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan untuk mengetahui adakah hubungan antara penimbunan besi yang ditandai dengan kadar feritin serum dengan kadar GSH pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel diambil dengan menggunakan teknik *non-probability sampling* dengan metode *purpose sampling* yaitu peneliti memilih responden sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan. Sampel penelitian pada anak berusia 1-18 tahun yang melakukan transfusi rutin di SMF Ilmu Kesehatan

Anak (IKA) RSD dr. Soebandi kabupaten Jember pada bulan Oktober-November 2017. Analisis data penelitian menggunakan uji *Pearson* dengan interval kepercayaan 95% atau nilai  $p < 0,05$ .

Pada penelitian diperoleh 15 sampel pasien talasemia di RSD dr. Soebandi kabupaten Jember. Sebagian besar berada di kelompok usia 1 sampai 18 tahun. Kadar feritin serum meningkat pada anak talasemia beta mayor dengan rata-rata  $3540,4600 \pm 3925,36738$  ng/mL, kadar serum feritin minimum 873,9 ng/mL dan maksimum 17194 ng/mL. Rata-rata kadar GSH  $10,4553 \mu\text{mol/L} \pm 2,57846$   $\mu\text{mol/L}$ . Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin dengan GSH yakni 0,000 ( $p < 0,05$ ) dengan interpretasi korelasi negatif yang sangat kuat ( $r = -0,951$ ).

Dapat disimpulkan bahwa transfusi darah berulang menyebabkan kelebihan zat besi pada pasien anak talasemia beta mayor. Hal tersebut akan menyebabkan adanya stres oksidatif yang ditandai dengan semakin menurunnya GSH. Adanya stres oksidatif dapat menimbulkan komplikasi berupa kerusakan organ.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar Glutation (GSH) pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember". Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala dan Nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wa Sallam;
2. dr. Enny Suswati, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. dr. Rini Riyanti Sp.PK selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Anggota sekaligus Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam proses penyusunan skripsi ini;
4. dr. Hairrudin, M.Kes. dan dr. Yuli Hermansyah, Sp.PD selaku dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Orang tua saya tercinta, Bapak M. Ngali dan Ibu Mar'atus Sholihah yang selalu memberikan bimbingan, kasih sayang, dan do'a tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
6. Kakak saya M. Hafidh Wahidiyas dan Ratna Juwita yang selalu memberikan saya semangat serta motivasi;
7. Adik saya tercinta Maulida Ilma Sadida serta Citra Putri Rengganis;
8. Rekan seperjuangan saya Trinita Diah Permatasari;
9. Sahabat-sahabat saya semasa perkuliahan Dita Puspita Damayanti, Hazmi Dwinanda Nurqistan, Shofi Iqda Islami, Yuli Lusiana S., Mega Citra P., Nihayah Lukman, Ain Yuanita Insani, Rifqia Zahara, Fingki Dwimarta A.,

dan Aprilia Tiyan F. yang telah memberikan dukungan dan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini;

10. Sahabat-sahabat saya semasa SMA Maya Hapsari K.N., Amira Tanzila R., Erdya Firdausi N. yang selalu memberikan semangat dan doa;
11. Analis Laboratorium Biokimia Nurul Istinaroh, Amd.;
12. Keluarga besar angkatan 2014 Elixir Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
13. Keluarga besar *Student Research Center Revolution* Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
14. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Jember, 13 Desember 2017

Penulis

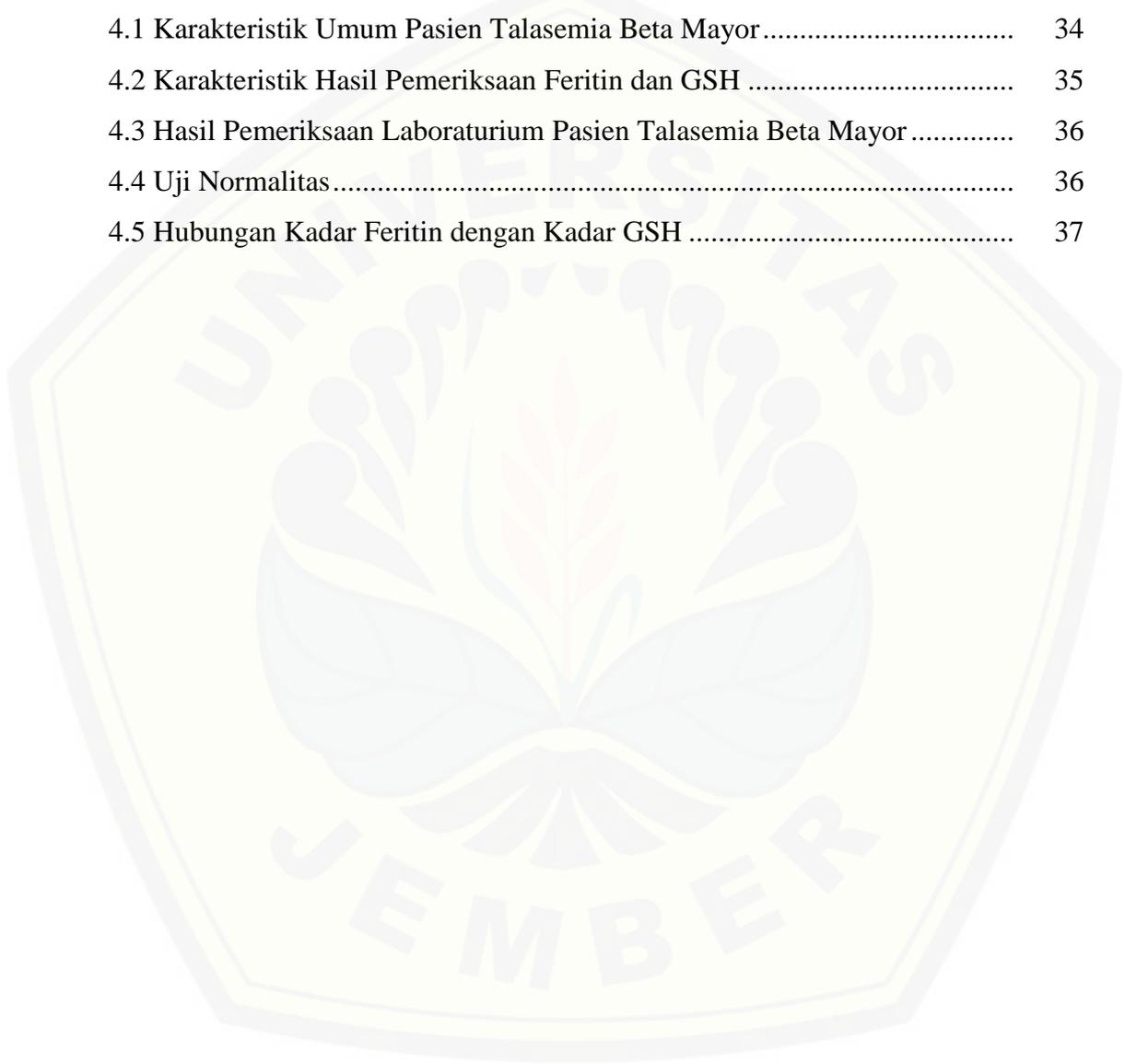
DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xvi</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Talasemia</b> .....	<b>5</b>
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Patogenesis.....	7
2.1.4 Klasifikasi .....	7
2.1.5 Gejala Klinis .....	10
2.1.6 Diagnosis.....	11
2.1.7 Penatalaksanaan dan Medikamentosa.....	13
2.1.8 Pencegahan.....	16
2.1.9 Komplikasi .....	16
<b>2.2 Feritin</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3 Metabolisme Besi</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4 GSH</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5 Stres Oksidatif</b> .....	<b>20</b>
<b>2.6 Hubungan Penimbunan Zat Besi dan Stres Oksidatif</b> .....	<b>20</b>
<b>2.7 Kerangka Konsep</b> .....	<b>23</b>
<b>2.8 Hipotesis Penelitian</b> .....	<b>23</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3 Populasi dan Sampel Penelitian</b> .....	<b>24</b>
3.3.1 Populasi Penelitian.....	24

3.3.2	Sampel Penelitian.....	24
3.3.3	Kriteria Sampel .....	25
3.3.4	Besar Sampel.....	25
3.3.5	Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel .....	26
<b>3.4</b>	<b>Jenis dan Sumber Data.....</b>	<b>26</b>
<b>3.5</b>	<b>Variabel Penelitian .....</b>	<b>26</b>
3.5.1	Variabel Bebas .....	26
3.5.2	Variabel Terikat .....	27
<b>3.6</b>	<b>Definisi Operasional .....</b>	<b>27</b>
3.6.1	Kadar Feritin .....	27
3.6.2	Kadar GSH.....	27
<b>3.7</b>	<b>Instrumen Penelitian .....</b>	<b>27</b>
3.7.1	Rekam Medis .....	27
3.7.2	Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin.....	28
3.7.3	Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar GSH.....	28
<b>3.8</b>	<b>Prosedur Pengambilan Data .....</b>	<b>29</b>
3.8.1	Uji Kelayakan Etik.....	29
3.8.2	Perizinan.....	29
3.8.3	<i>Informed Consent</i> .....	29
3.8.4	Pengambilan Data .....	29
<b>3.9</b>	<b>Analisis Data.....</b>	<b>31</b>
<b>3.10</b>	<b>Alur Penelitian .....</b>	<b>32</b>
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>33</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	33
4.1.1	Karakteristik Umum Sampel .....	33
4.1.2	Karakteristik Hasil Pemeriksaan Feritin dan GSH .....	35
4.2	Analisis Data.....	36
4.2.1	Uji Normalitas.....	36
4.2.2	Uji Hipotesis .....	37
4.3	Pembahasan.....	38
4.3.1	Karakteristik Sampel.....	38
4.3.2	Hubungan Kadar Feritin dengan Kadar GSH .....	42
<b>BAB 5.</b>	<b>PENUTUP.....</b>	<b>45</b>
5.1	Kesimpulan .....	45
5.2	Saran .....	45
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>46</b>	
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>53</b>	

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Kadar MCV, MCH, dan HB Talasemia .....	12
2.2 Kadar HbA, HbF, dan HbA <sub>2</sub> Talasemia .....	12
4.1 Karakteristik Umum Pasien Talasemia Beta Mayor .....	34
4.2 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Feritin dan GSH .....	35
4.3 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Pasien Talasemia Beta Mayor .....	36
4.4 Uji Normalitas .....	36
4.5 Hubungan Kadar Feritin dengan Kadar GSH .....	37



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Sabuk Talasemia .....	6
2.2 Skema Penurunan Gen Talasemia.....	8
2.3 Facies Cooley pada Penderita Talasemia.....	11
2.4 Hapusan Darah Tepi Pasien Talasemia Beta Mayor.....	13
2.5 Perkembangan Stres Oksidatif .....	22
2.6 Peran GSH dalam Stres Oksidatif .....	22
2.7 Kerangka Konsep .....	23
3.1 Alur Penelitian .....	32
4.1 Grafik hubungan kadar feritin dengan plasma GSH.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 3.1 Lembar <i>Ethical Clearance</i> .....	53
Lampiran 3.2 Surat Ijin Penelitian RS .....	55
Lampiran 3.3 Lembar <i>Informed Consent</i> .....	56
Lampiran 4.1 Lembar Observasi Pasien .....	57
Lampiran 4.2 Buku Pasien Talasemia.....	58
Lampiran 4.3 Kurva Standar GSH.....	59
Lampiran 4.4 Data Absorbansi GSH .....	60
Lampiran 4.5 Tabel Hasil penelitian.....	61
Lampiran 4.6 Uji Normalitas Feritin.....	62
Lampiran 4.7 Uji Normalitas GSH .....	64
Lampiran 4.8 Hasil Analisis Uji Korelasi <i>Pearson</i> Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar GSH.....	66
Lampiran 4.9 Dokumentasi Penelitian.....	67

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Talasemia merupakan sindrom kelainan yang diwariskan (*inherited*) dan dikelompokkan ke dalam penyakit hemoglobinopati. Hemoglobinopati merupakan kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam atau dekat gen globin. Penyakit talasemia tersebar mulai dari Eropa selatan-Mediterranean, Timur tengah, Afrika sampai dengan Asia Selatan, Asia Timur, sampai Asia Tenggara (Atmakusuma dkk., 2009). Sebaran tersebut membentuk suatu sabuk (*thalassemic belt*) dan Indonesia termasuk salah satu di antaranya (Bakta, 2013). Menurut WHO (2012), kurang lebih 7% dari penduduk dunia mempunyai gen talasemia. Asia merupakan benua dengan kejadian tertinggi penyakit talasemia yaitu sebesar 40% kasus. Penderita penyakit talasemia di Indonesia tergolong tinggi dan termasuk dalam negara yang berisiko tinggi. Setiap tahunnya 3.000 bayi yang lahir berpotensi menderita talasemia. Prevalensi *carrier* (pembawa sifat) talasemia di Indonesia mencapai sekitar 3-8% (Ilmi dkk., 2015). Data dari Yayasan Talasemia Indonesia dan Perhimpunan Orangtua Penderita Thalassemia Indonesia (YTI/POPTI) menunjukkan bahwa jumlah kasus penyakit ini di Indonesia terus mengalami peningkatan sejak 2011 hingga 2015. Pada 2015 jumlah kasus ini diketahui mencapai 7.029 kasus (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Mutasi gen globin dapat menimbulkan dua perubahan rantai yaitu, perubahan struktur asam amino (*amino acid sequence*) rantai globin tertentu yang disebut hemoglobinopati struktural dan perubahan kecepatan sintesis (*rate of synthesis*) yang disebut talasemia. Penurunan kecepatan sintesis atau kemampuan produksi salah satu rantai globin dapat menimbulkan defisiensi produksi sebagian (parsial) atau menyeluruh (komplit) rantai globin tersebut. Talasemia dibedakan berdasarkan rantai globin yang terganggu yaitu talasemia  $\alpha$  dan  $\beta$  (Atmakusuma dkk., 2009). Berdasarkan manifestasi klinisnya, talasemia beta dibagi menjadi talasemia beta *trait*, talasemia beta *intermedia*, dan talasemia beta mayor. Pada penderita talasemia beta mayor dilakukan transfusi secara rutin setiap dua sampai

lima minggu seumur hidupnya untuk mencapai kadar hemoglobin normal atau mendekati normal sehingga tidak terjadi gangguan pertumbuhan (Cappellini dkk., 2008; Bakta, 2006). Selain transfusi rutin, kini mulai dikembangkan terapi lain bagi penderita talasemia yaitu penggunaan sel induk *allogeneic* sebagai vektor untuk memperbaiki defek genetik dasar dengan menanam kembali gen yang penting untuk hematopoiesis normal (Lucarelli dkk., 2012). Pada pasien talasemia beta mayor, transfusi secara terus menerus (hipertransfusi) mengakibatkan produksi hiperplasia eritroid menurun. Dampak negatif hipertransfusi adalah terjadinya *iron overload* dan peningkatan kadar feritin (Bakta, 2006). Feritin adalah protein penyimpan zat besi utama yang ditemukan pada hati, limpa, dan sumsum tulang. Feritin serum menggambarkan cadangan protein penyimpan zat besi dalam tubuh dan juga merupakan protein fase akut yang nilainya akan meningkat pada keadaan inflamasi akut maupun kronis (Ombuh dkk., 2013). Pada keadaan penimbunan besi akan terjadi peningkatan kadar besi serum, saturasi transferin, feritin, dan *total iron binding capacity* (TIBC) terlampaui (Kartoyo dan Purnomowati, 2003).

Peningkatan besi bebas yang terjadi pada penderita talasemia akan menyebabkan overproduksi *reactive oxygen species* (ROS) di dalam eritrosit dan mengkatalis reaksi fenton sehingga terjadi stres oksidatif. Stres oksidatif pada pasien talasemia memicu penuaan (*senescence*) pada eritrosit. Eritrosit yang mengalami stres oksidatif hanya bertahan sebentar di sirkulasi dan menjadi subjek destruksi fagositosis prematur di lien (Muanprasat dkk., 2013). Keadaan stres oksidatif juga dapat memicu rusaknya organ-organ vital antara lain hati dan jantung (Prabhu dkk., 2009).

Glutation (GSH) merupakan antioksidan endogen terbesar yang berperan untuk melindungi tubuh dari stres oksidatif. Berdasarkan penelitian mengenai korelasi GSH/GSSH dengan derajat anemia atau cadangan besi tubuh dapat disimpulkan bahwa glutation menjadi lini utama pertahanan tubuh untuk melawan stres oksidatif dan homeostasis redoks pada pasien talasemia beta mayor. Glutation adalah tripeptida yang terdiri asam glutamat, sistein, dan glisin. Senyawa tersebut memiliki gugus sulfhidril/tiol (-SH) yang berperan sebagai pendonor elektron

yang kuat (nukleofil) dalam menangkal radikal bebas (Subandrate, 2015).  $H_2O_2$  (oksidan) akan diubah menjadi  $H_2O$  oleh GSH dengan bantuan enzim glutathion peroksidase. Dalam keadaan tersebut GSH juga diubah menjadi bentuk teroksidasi (GSSG). Penurunan GSH dan rasio dari glutathion tereduksi menjadi teroksidasi (GSH / GSSG) dapat mengindikasikan adanya stres oksidatif yang tinggi pada sel. Sampai saat ini, indikator tersebut telah banyak digunakan untuk menilai status redoks seluler pada berbagai penyakit dengan peningkatan stres oksidatif. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa jumlah GSH dan GSH total pada pasien talasemia beta mayor baik yang telah melalui splenektomi maupun belum mengalami penurunan dibandingkan dengan kontrol (Kalpravidh dkk., 2013).

Peningkatan kadar besi dalam darah sebagai akibat dari transfusi terus-menerus akan meningkatkan kadar feritin serum dan menyebabkan adanya stres oksidatif sehingga kebutuhan GSH meningkat. Pengukuran kadar feritin dan GSH penting dilakukan untuk menilai stres oksidatif yang diakibatkan oleh kelebihan besi sehingga pemberian antioksidan dapat dipertimbangkan untuk mencegah kerusakan organ yang lebih lanjut.

Bertolak dari latar belakang diatas, maka peneliti mengambil judul penelitian “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar Glutathion (GSH) pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Jember”. Peneliti memilih RSD dr. Soebandi Jember karena rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit rujukan yang terdapat di Jember.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah. “Apakah terdapat hubungan antara kadar feritin dengan kadar glutathion (GSH) pada pasien talasemia beta mayor di RSD. dr. Soebandi Kabupaten Jember?”.

### 1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar feritin dengan kadar glutathion (GSH) dan mengetahui karakteristik penderita talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.

### 1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut.

- a. Bagi Institusi Pendidikan, menambah bahan kepustakaan dan sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.
- b. Bagi Pelayanan Kesehatan, sebagai bahan acuan untuk pencegahan dan penatalaksanaan kerusakan organ pada pasien talasemia beta mayor.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Talasemia

#### 2.1.1 Definisi

Talasemia pertama kali ditemukan secara bersamaan di Amerika Serikat dan Itali antara pada tahun 1925-1927. Talasemia berasal dari bahasa Yunani yaitu, “*thalas*” artinya laut dan “*haimas*” artinya darah (Permono dan Ugrasena, 2006).

Talasemia merupakan merupakan sindrom kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam atau dekat gen globin. Mutasi ini dapat menimbulkan perubahan rantai globin  $\alpha$  atau  $\beta$ , berupa perubahan kecepatan sintesis (*rate of synthesis*) atau penurunan kemampuan produksi rantai globin (Atmakusuma dan Setyaningsih, 2009).

Talasemia beta mayor juga diturunkan secara autosomal resesif, sering pula disebut dengan *Cooley*. Penyakit ini ditemukan pertama kali oleh Cooley dan Lee pada tahun 1925. Manifestasi klinis pada talasemia beta mayor akan muncul antara usia 6 hingga 24 bulan (Hoffbrand, 2013; Galanello, 2010).

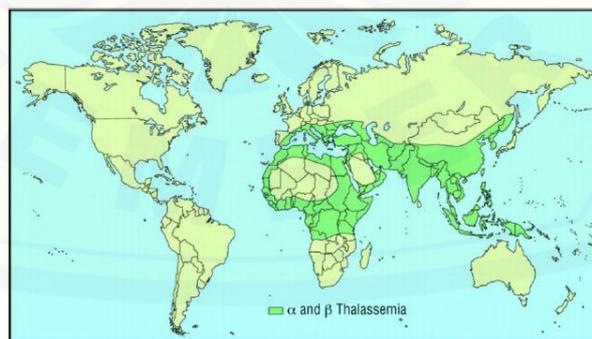
Kelainan sintesis rantai beta di hemoglobin pada penyakit ini menyebabkan sel darah merah mengalami kerusakan sebelum waktunya. Sel darah merah yang terdestruksi, transfusi darah, dan menurunnya kepatuhan terapi kelasi pada pasien talasemia beta mayor menjadi penyebab penumpukan besi di organ jantung, hati, dan endokrin (Shodikin dkk., 2016).

#### 2.1.2 Epidemiologi

Badan kesehatan dunia atau WHO (2012) menyatakan kurang lebih 7% dari penduduk dunia mempunyai gen talasemia dimana angka kejadian tertinggi sampai dengan 40% kasusnya adalah di Asia. *World Health Organization* (WHO) menyatakan, insiden pembawa sifat talasemia di Indonesia berkisar 6-10%, artinya dari setiap 100 orang, 6-10 orang adalah pembawa sifat talasemia. Pada 2015 jumlah kasus ini diketahui mencapai 7.029 kasus (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Dalam Konvensi *Health Technology Assesment* Indonesia pada 16 Juni 2010 bahwa angka pembawa sifat talasemia di Indonesia mencapai 3% -5% dari total penduduk Indonesia, bahkan pada beberapa daerah tertentu di Indonesia angka pembawa sifat talasemia mencapai 10% (Anonymous, 2010). Di Indonesia, talasemia merupakan penyakit terbanyak di antara golongan anemia hemolitik dengan penyebab intrakorpuskuler. Sampai saat ini, ditemukan kira-kira 200 jenis mutasi (cacat molekul) pada gen globin. Mutasi pada gen globin  $\alpha$  atau  $\beta$  mengakibatkan tidak terjadinya atau berkurangnya sintesis rantai globin yang menyusun hemoglobin (Suryohudoyo, 2000).

Talasemia beta mayor umum ditemukan di negara Mediterania, Timur Tengah, Asia Tengah, India, Cina Selatan, dan Asia Timur serta negara-negara di sepanjang pantai utara Afrika dan Amerika Selatan. Sebaran tersebut membentuk suatu sabuk (*thalassemic belt*) di mana Indonesia termasuk salah satu di antaranya (Gambar 2.1). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa terdapat sekitar 1,5% dari populasi global (80–90 juta orang) merupakan karier (pembawa) beta talasemia dan frekuensi karier tertinggi yang dilaporkan adalah di Cyprus (14%), Sardinia (10.3%), dan Asia Tenggara (Gallanello, 2010). Pemeriksaan karier beta talasemia di Asia Tenggara menunjukkan frekuensi yang tinggi, yaitu berkisar antara 3% sampai 10% di Indonesia, 0,93% di Singapura, 1,5% di Vietnam, dan 3% sampai 9% di Thailand (Fuchareon dan Winichagoon, 2007).



Gambar 2.1 Sabuk talasemia yang tersebar dari negara Mediterania, Timur Tengah, Asia Tengah, India, Cina Selatan dan Asia Timur serta negara-negara di sepanjang pantai utara Afrika dan Amerika Selatan (Bakta, 2013)

### 2.1.3 Patogenesis

Pada dewasa normal terdapat tiga jenis Hb, yaitu Hb A (merupakan  $> 96\%$  dari Hb total, tersusun dari dua rantai- $\alpha$  dan dua rantai- $\beta = \alpha_2\beta_2$ ), Hb F ( $< 2\% = \alpha_2\gamma_2$ ), dan HbA<sub>2</sub> ( $< 3\% = \alpha_2\delta_2$ ). Kelainan produksi dapat terjadi pada rantai- $\alpha$  ( $\alpha$ -thalassaemia), rantai- $\beta$  ( $\beta$ -thalassaemia), rantai- $\gamma$  ( $\gamma$ -thalassaemia), rantai- $\delta$  ( $\delta$ -thalassaemia), maupun kombinasi kelainan rantai- $\delta$  dan rantai- $\beta$  ( $\beta\delta$ -thalassaemia) (Regar, 2009).

Pada talasemia beta, kekurangan produksi rantai- $\beta$  menyebabkan kekurangan pembentukan HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ). Rantai- $\alpha$  yang berlebihan akan berikatan dengan rantai- $\gamma$  yang secara kompensatoir akan membentuk Hb F. Rantai- $\alpha$  yang tidak berikatan akan diendapkan pada membran eritrosit sebagai *Heinz bodies* sehingga eritrosit mudah rusak (*ineffective erythropoiesis*) (Regar, 2009). Presipitasi rantai alfa ini akan menyebabkan pengerusakan prekursor eritrosit yang hebat di intramedular. Eritrosit yang mencapai darah tepi memiliki *inclusion bodies* yang menyebabkan pengerusakan di lien dan oksidasi membran sel. Sehingga pada talasemia terjadi pemendekan umur eritrosit dan terlihat gambaran anemia hipokrom mikrositer (Yunanda, 2008).

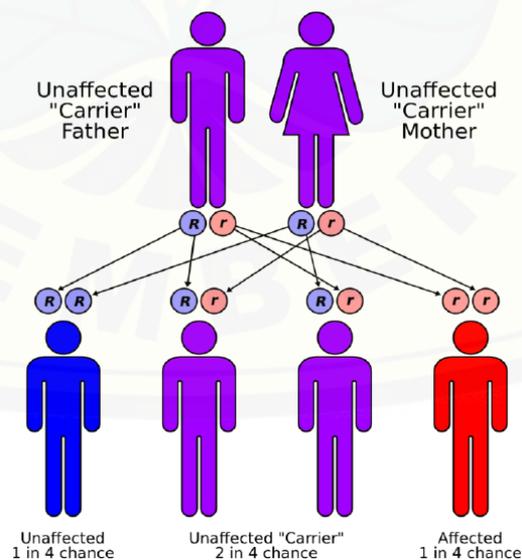
Secara molekuler talasemia beta dapat terjadi akibat mutasi di atau dekat satu sekuens penyela (*intervening*) gen globin beta yang menyebabkan kesalahan dalam penyambungan mRNA. Patofisiologi tersering pada talasemia  $\beta^0$  adalah mutasi *nonsense* di regio pengkode yang menyebabkan terminasi dini rantai globin beta (Isselbacher dkk., 2014).

### 2.1.4 Klasifikasi

Terdapat lebih dari 200 mutasi talasemia beta yang telah diakui dan terjadi dalam berbagai kelompok etnis. Talasemia beta umumnya terdapat di daerah Mediterania, Asia Tenggara, dan umumnya pada orang-orang keturunan Afrika. Mutasi talasemia beta dibagi menjadi dua yaitu, talasemia- $\beta^0$  (beta *zero*) dan talasemia- $\beta^+$  (beta *plus*) (Andrews, 2009). Berikut adalah klasifikasi klinis talasemia:

a. Talasemia Beta Minor (*trait*)

Pada talasemia beta *trait* kelainan terjadi oleh karena ketidakseimbangan sintesis rantai globin- $\beta$ . Pada talasemia beta minor (*trait*) tidak mengalami anemia yang berat tetapi, pada pemeriksaan darah lengkap dijumpai mikrositer (MCV<80 fl) dan hipokrom (MCH<27pg). Pemeriksaan hemoglobin elektroforesis dijumpai peningkatan dari Hb A<sub>2</sub> (>3,5%), namun pada talasemia alfa *trait* nilai HbA<sub>2</sub> dapat normal atau menurun. Dalam membuat diagnosis talasemia beta minor harus mengesampingkan adanya penyakit kekurangan zat besi yang dapat mengubah kenaikan kadar HbA<sub>2</sub>. HbF juga dapat terlihat namun, tergantung pada mutasi genetik yang mendasarinya. Manifestasi klinis talasemia beta minor biasanya ringan dan umumnya pasien memiliki kualitas hidup yang baik. Anemia secara klinis tidak signifikan (ringan) dan tidak memerlukan perlakuan khusus, kadang-kadang dilaporkan adanya perubahan tulang ringan, ulkus pada kaki atau kolelitiasis, dan ikterik ringan (hanya terjadi sedikit perubahan warna sklera menjadi kuning). Pada penderita talasemia beta minor sangat jarang ditemui adanya splenomegali. (Collins, 1984). Kedua orang tua yang memiliki pembawa sifat talasemia beta, maka akan melahirkan anak-anak 25% normal, 25% talasemia beta mayor, dan 50% talasemia beta *trait* (Anitawati, 2016).



Gambar 2.2 Skema penurunan gen talasemia beta (Sumber: Ganie, 2008)

#### b. Talasemia Beta Intermedia

Hampir 10% pasien talasemia beta mengalami talasemia beta intermedia. Genetik dari kelompok ini mungkin memiliki homozigot talasemia- $\delta\beta$  atau homozigot atau heterozigot talasemia  $\beta^0$  dan atau mutasi talasemia- $\beta^+$ . Pada pasien terjadi anemia hemolitik yang sedang dengan mempertahankan Hb >7 g/dl tanpa dukungan transfusi. Ketika kebutuhan transfusi pada pasien yang sebelumnya didiagnosis sebagai talasemia intermedia mencapai > 8 unit pertahun maka diagnosis diganti menjadi talasemia beta mayor. Gejala klinis yang tampak biasanya terjadi pada umur 2-4 tahun. Pada talasemia intermedia dapat terjadi hepatosplenomegali namun tidak sebesar hepatosplenomegali pada talasemia beta mayor. Selain itu, juga dapat terjadi ikterik ringan. Pasien memiliki pertumbuhan yang lebih baik dibandingkan pada talasemia mayor. Pada beberapa anak penderita talasemia intermedia, walaupun kadar Hb>7g/dl tetap berpeluang mengalami kegagalan dalam pertumbuhan dan kurus yang tidak dapat kembali seperti semula kecuali apabila dilakukan transfusi reguler sebelum umur 6 atau 7 tahun (Anitawati, 2017).

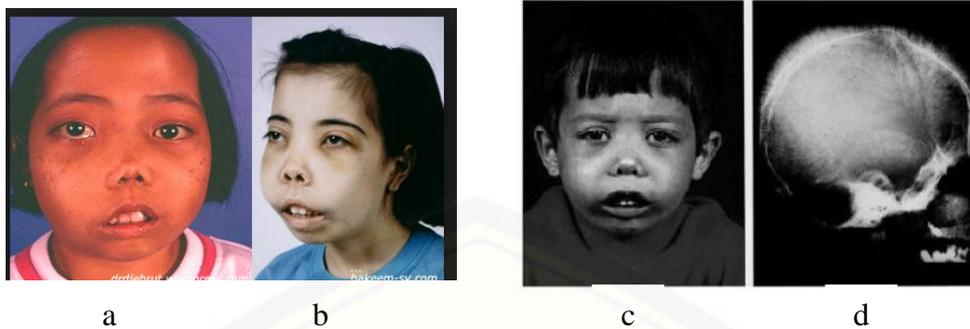
#### c. Talasemia Mayor

Talasemia beta mayor selalu disebut anemia *Cooley*, anemia *Mediterranean* dan anemia *Jaksch* menunjukkan bentuk penyakit yang homozigot ataupun yang heterozigot ditandai dengan gejala anemia berat (1-7 g/dL), hemolisis dan inefektif eritropoesis yang berat. Manifestasi yang muncul pada masa anak-anak dapat terjadi anemia yang berat, ikterus, pertumbuhan terhambat, aktivitas menurun, dan sering tidur. Hepatosplenomegali dengan tanda awal dari wajah talasemia biasanya ditemukan (Collins dan Weissman, 1984). Hepatosplenomegali yang terjadi pada pasien talasemia beta mayor lebih besar dibandingkan dengan yang terjadi pada talasemia minor dan intermedia. Pada pemeriksaan hapusan darah tepi dijumpai poikilositosis, mikrositosis, hipokrom, target sel, *basophilic stippling*, *pappenheimer bodies (siderotic granules)* dan retikulosis dengan peningkatan *Nucleated Red cells* (Anitawati, 2017).

### 2.1.5 Gejala Klinis

Pada penderita talasemia beta mayor seringkali terjadi keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan. Penderita sering mengalami masalah tulang. Pada penderita sumsum tulang tidak berkembang secara normal sehingga luas tulang melebihi normal dan tulang menjadi rapuh. Manifestasi lain yang muncul adalah pembesaran limpa. Tanda dan gejala akan muncul dalam 2 tahun pertama kehidupannya. Penderita akan mengalami anemia berat dan masalah kesehatan serius lainnya, seperti pucat, lesu, nafsu makan menurun, urin lebih pekat, dan kulit kekuningan (Lazuana, 2015).

Pada talasemia beta mayor, hanya 15-30% eritrosit berinti yang tidak mengalami destruksi. Eritropoiesis menjadi tidak efektif dan hanya sebagian kecil eritrosit yang mencapai sirkulasi perifer. Eritropoiesis yang tidak efektif menyebabkan tubuh melakukan kompensasi dengan meningkatkan eritropoiesis sehingga mengakibatkan hiperplasia dan ekspansi sumsum tulang sehingga timbul deformitas pada tulang. Pada sumsum tulang, akibat eritropoiesis yang masif, sel-sel eritroid akan memenuhi rongga sumsum tulang atau terjadi hiperplasia sumsum tulang yang menyebabkan desakan sehingga terjadi deformitas tulang terutama pada tulang pipih seperti pada tulang wajah. Tulang frontal, parietal, zigomatikus, dan maksila menonjol hingga gigi-gigi atas nampak serta pangkal hidung depresi yang memberikan penampakan sebagai *facies Cooley*. Fenomena *facies Cooley* menunjukkan tingkat hiperaktif eritropoiesis. Eritropoietin juga merangsang jaringan hematopoiesis ekstra meduler di hati dan limpa sehingga timbul hepatosplenomegali. Akibat lain dari anemia adalah meningkatnya absorpsi besi dari saluran cerna menyebabkan penumpukan besi berkisar 2-5 gram pertahun (Lazuana, 2015). Berikut Gambar 2.3 manifestasi pasien talasemia beta mayor.



Gambar 2.3 Facies cooley pada penderita talasemia

Talasemia beta mayor : (a) tampak depan pasien perempuan talasemia beta mayor, (b) (c) Tampilan wajah anak dengan talasemia beta mayor. Tulang tengkorak menojol dengan tulang frontal dan parietal yang menonjol; tulang maksila membesar, (d) Foto sinar X tengkorak pada talasemia beta mayor. Terdapat gambaran “rambut berdiri/hair-to-end” sebagai akibat perluasan sumsum tulang ke tulang kortikal (Sumber : Kapita Selekt Hematologi Edisi 6)

#### 2.1.6 Diagnosis

Diagnosis talasemia ditegakkan berdasarkan kriteria:

##### a. Anamnesis

Dalam mendiagnosa talasemia sangat penting mengetahui tentang riwayat penderita dan keluarga, karena ada beberapa populasi dengan ras etnik tertentu memiliki frekuensi yang tinggi untuk jenis gen abnormal talasemia. (Nuryanti, 2013).

##### b. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik penderita talasemia dapat dijumpai adanya tanda pucat yang menunjukkan adanya anemia, ikterus adanya pembesaran organ seperti splenomegali, dan hepatomegali (Wickrema dan Kee, 2009; John, 2003),

##### c. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi, pemeriksaan darah lengkap (*complete blood count/CBC*), khususnya memeriksa nilai eritrosit rerata seperti *Mean Corpuscular Volume (MCV)*, *Mean corpuscular hemoglobin (MCH)*, *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)*, *Red Blood Cell Distribution Width (RDW)*. Pada pasien talasemia alfa maupun talasemia beta

menunjukkan nilai MCV dan MCH yang rendah (hipokrom mikrositer) dan mengalami anemia. Pada kasus talasemia beta *trait* terjadi anemia yang ringan (Elizabeth dan Ann, 2011; Bain, 2006). Pada pemeriksaan laboratorium pasien talasemia diperlukan evaluasi sediaan hapusan darah tepi dan analisa hemoglobin dengan pemeriksaan hemoglobin elektroforesis dengan menilai kadar HbA<sub>2</sub> dan kadar HbF. Menurut WHO kuantitasi HbA<sub>2</sub> yang meningkat >3,5% mengidentifikasi suatu talasemia beta *trait*. Analisa hemoglobin selain hemoglobin elektroforesis yaitu dengan menggunakan HPLC (Nuryanti, 2013). Gambaran laboratoris pada pasien talasemia dapat dilihat pada Tabel 2.1, Tabel 2.2, dan Gambar 2.4.

Tabel 2.1 Tabel kadar MCV, MCH, dan HB pada penderita talasemia dibandingkan dengan orang normal

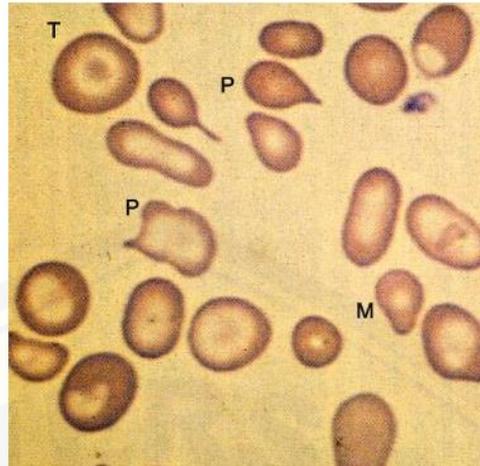
Red Blood Cell Index	Normal		Affected	Carrier
	Male	Female	$\beta$ -Thal Major	$\beta$ -Thal Minor
Mean corpuscular volume (MCV fl)	89,1 $\pm$ 5,01	87,6 $\pm$ 5,5	50-70	<79
Mean corpuscular hemoglobin (MCH pg)	30,9 $\pm$ 1,9	30,2 $\pm$ 2,1	12-20	<27
Hemoglobin (Hb g/dl)	15,9 $\pm$ 1,0	14,0 $\pm$ 0,9	<7	Males: 11,5-15,3 Females: 9,1-14

(Sumber: Origa)

Tabel 2.2 Kadar HbA, HbF, dan HbA<sub>2</sub> pada penderita talasemia dibandingkan dengan orang normal.

Hemoglobin Type	Normal	Affected		
		$\beta^0$ -Thal Homozygotes	$\beta^+$ -Thal Homozygotes or $\beta^+$ / $\beta^0$ compound heterozygotes	Carrier $\beta$ -Thal Minor
HbA	96%-98%	0	10%-30%	92%-95%
HbF	<1%	95%-98%	70%-90%	0,5%-4%
HbA <sub>2</sub>	2%-3%	2%-5%	2%-5%	>3,5%

(Sumber: Origa)



Gambar 2.4 Hapusan darah tepi penderita talasemia beta mayor  
Hapusan darah tepi pasien talasemia beta mayor menunjukkan mikrositosis (M)  
anisopoikilositosis, sel target (T) dan hipokromia (Sumber: Grow dkk.).

#### 2.1.7 Penatalaksanaan dan Medikamentosa

Penatalaksanaan medik pada anak dengan talasemia diberikan dalam bentuk terapi suportif, kuratif, eksperimental, dan terapi jangka panjang. Terapi suportif berupa pemberian transfusi darah dan kelasi besi seperti deferoksamin, deferiprone atau deferasirox. Terapi kuratif berupa *hematopoietic stem-cell transplantation (bone marrow)* dan terapi *experimental* berupa pemberian antioksidan dan eritropoitin. Sedangkan terapi jangka panjang diberikan dalam bentuk terapi gen (Rund dan Rachmilewits, 2005). Berikut adalah penatalaksanaan pada pasien talasemia beta mayor:

##### a. Transfusi Darah

Pasien talasemia beta mayor harus mendapatkan transfusi darah yang teratur untuk mengurangi komplikasi anemia dan eritropoiesis yang tidak efektif, membantu tumbuhkembang selama masa anak-anak, dan memperpanjang ketahanan hidup. Keputusan untuk memulai program transfusi didasarkan pada kadar hemoglobin pertumbuhan yang terganggu, pembesaran limpa, dan atau ekspansi sumsum tulang. Penentuan berbasis molekuler dari talasemia beta yang berat jarang dapat memperkirakan kebutuhan transfusi yang teratur. Sebelum dilakukan transfusi pertama, status besi dan folat pasien harus diukur, diberikan vaksin hepatitis B, dan penentuan fenotip sel darah merah secara lengkap harus

dilakukan, sehingga aloimunisasi yang timbul dapat dideteksi (Permono dan Ugrasena, 2006).

Kadar Hb harus dipertahankan diatas 10 gr/dl. Pemberian darah diberikan dalam bentuk PRC (*packed red cell*) dan dilakukan rutin dengan selang waktu 2-3 minggu (Isselbacher dkk. 2014).

#### b. Medikamentosa

Terapi lainnya yang diberikan pada penderita talasemia adalah terapi kelasi besi. Terapi ini bertujuan untuk menghilangkan penumpukan zat besi di intraseluler dan zat besi yang terikat di ekstraseluler, kelasi besi dapat berupa :

##### 1) Deferoksamin

Pada penderita akan terjadi penimbunan besi sehingga salah satu terapi yang diberikan pada talasemia adalah pemberian *Iron chelating agent* (deferoksamine). Obat tersebut diberikan setelah kadar feritin serum sudah mencapai 1000mg/l atau saturasi transferin lebih dari 50%, atau sekitar 10 – 20 kali transfusi darah. Menurut Hoffbrand dan Moss (2013) deferoksamin tidak aktif secara oral. Pada penderita diberikan deferoksamin dosis 25 – 50 mg/kg berat badan/hari secara subkutan melalui pompa infus dalam waktu 8 – 12 jam dengan minimal selama 5 hari berturut-turut setiap selesai transfusi darah dan vitamin C 100 - 250 mg/hari selama pemberian kelasi besi. Untuk meningkatkan efek kelasi besi, asam folat 2 – 5 mg/hari untuk memenuhi kebutuhan yang meningkat, vitamin E 200 – 400 IU setiap hari sebagai antioksidan dapat memperpanjang umur sel darah (Permono dan Ugrasena, 2006).

##### 2) Deferasirox

Menurut Hoffbrand dan Moss (2013) deferasirox (exjade) adalah obat kelat oral terbaru. Deferasirox atau ICL 670 adalah molekul tridentat yang molekulnya akan membentuk ikatan 2 kelator dengan 1 atom besi (2:1). Afinitas deferasirox terhadap besi sangat tinggi, mudah diabsorpsi, dan dapat bersirkulasi selama beberapa jam. Hal ini terjadi karena konsentrasi puncak plasma dicapai dalam waktu 2 jam dan masih dapat terdeteksi selama 24 jam. Rerata waktu paruh eliminasi antara 11-16 jam. Dengan demikian deferasirox hanya dapat diberikan

dalam dosis tunggal untuk mencapai kadar terapi. Ekskresi utama deferasirox adalah melalui feses (Priyantiningasih, 2010).

Deferasirox telah disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* untuk digunakan pada pasien kelebihan besi akibat transfusi bagi pasien berusia lebih dari 2 tahun (Cappellini dkk., 2006). Dosis deferasirox yang dapat diberikan adalah 10-30 mg/kg/hari (Porter dkk., 2012). Dengan dosis ini ekskresi besi dalam feses paling sedikit 0,3 mg/kgBB/hari yang cukup baik untuk menjaga keseimbangan besi pada pasien talasemia. Dosis 20 mg/kgBB/hari dalam 18 bulan pengobatan dilaporkan dapat mengurangi konsentrasi besi dalam hati sebanyak 1,2 mg/g berat kering hati dan ini sebanding dengan pengurangan besi hati oleh deferoksamin yaitu 1,3 mg/g berat kering hati. Efek samping utama adalah ruam kemerahan yang timbul bila diberikan dosis melebihi 40 mg/kg/hari. Ruam ini dapat hilang, meskipun tanpa menghentikan pengobatan. Efek samping lain adalah peningkatan enzim transaminase, mual, diare, nyeri kepala, dan nyeri abdomen (Gatot dkk., 2007; Cappellini dkk., 2006).

### 3) Deferipron

Menurut Hoffbrand dan Moss (2013), deferiprone adalah obat pengkelatan besi yang aktif secara oral yang menyebabkan ekskresi besi dalam urin secara predominan. Obat ini biasanya diberikan 75 mg/kg dalam tiga dosis tiap hari. Deferiprone dapat digunakan secara tersendiri atau dalam kombinasi dengan deferoksamin. Kebutuhan akan terapi kombinasi didasari oleh perlunya kepatuhan dalam terapi kelasi besi dan kebutuhan kardioproteksi. Kombinasi tersebut memungkinkan pasien untuk menyuntikkan deferoksamin lebih sedikit sehingga meningkatkan kepatuhan dan mengatasi keterbatasan deferipron dalam menginduksi keseimbangan besi negatif. Dasar terapi kombinasi adalah adanya *shuttle effect*. Deferipron memasuki sel dan mengikat besi yang kemudian membawa ke dalam plasma. Besi selanjutnya ditransfer ke deferoksamin untuk diekskresikan ke urin dan feses. Terapi kombinasi menggunakan deferiprone 50 mg/kg/hari dan deferoksamin dapat meningkatkan ekskresi besi melalui urin dan penurunan kadar feritin serum yang baik (Gatot dkk., 2007).

### 2.1.8 Pencegahan

Salah satu upaya pencegahan yang dapat dilakukan adalah mencegah seseorang agar tidak menderita talasemia ataupun menjadi karier talasemia. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah konseling genetik pranikah. Konseling ini ditujukan kepada pasangan pranikah terutama pada populasi yang berisiko tinggi agar mereka memeriksakan diri apakah mereka karier talasemia atau tidak. Konseling ini juga ditujukan kepada mereka yang memiliki kerabat penderita talasemia. Tujuan utama konseling pranikah ini adalah mencegah terjadinya pernikahan antar karier talasemia karena berpeluang 50% untuk mendapat keturunan karier talasemia, 25% talasemia mayor, dan 25% bebas talasemia (Ganie, 2004).

### 2.1.9 Komplikasi

Anemia pada pasien talasemia umumnya berat disebabkan oleh karena tidak efektifnya eritropoesis dan mengakibatkan hematopoesis ekstramedular pada hati, limpa, dan tempat yang lain seperti *paravertebral mass*. Transmisi infeksi dapat terjadi oleh karena transfusi (contohnya hepatitis B dan C). Besi yang berlebihan dari transfusi menyebabkan hemosiderosis. Besi yang mengendap di jantung, hati, dan kelenjar endokrin akan menyebabkan kerusakan yang berat. Aritmia dan gagal jantung, merupakan penyebab utama yang dapat menyebabkan pasien talasemia meninggal. Terganggunya pertumbuhan dan perkembangan karena besi akan menyebabkan kerusakan sumbu pituitari yang dapat terjadi tertundanya pertumbuhan pubertas dan perkembangan seksual. Hampir 90% dari pasien talasemia mayor memiliki massa tulang yang rendah yang dikaitkan dengan tingginya kejadian fraktur (Anitawati, 2017). Dapat terjadi peningkatan resiko thromboembolik oleh karena adanya berbagai kelainan trombosit dan faktor-faktor pembekuan. Telah banyak di laporkan komplikasi thromboembolik pada pasien talasemia, menggambarkan adanya thrombotik di otak (Anitawati, 2017).

## 2.2 Feritin

Feritin adalah salah satu protein yang penting dalam proses metabolisme besi di dalam tubuh. Sekitar 25 % dari jumlah total zat besi dalam tubuh berada dalam bentuk cadangan zat besi (depot iron), berupa feritin dan hemosiderin. Feritin dan hemosiderin sebagian besar terdapat dalam limpa, hati, dan sumsum tulang. Feritin adalah protein intra sel yang larut didalam air, yang merupakan protein fase akut. Hemosiderin merupakan cadangan besi tubuh berasal dari feritin yang mengalami degradasi sebagian, terdapat terutama di sumsum tulang dan bersifat tidak larut di dalam air (Panggabean, 2014).

Pada kondisi normal, feritin menyimpan besi di dalam intraseluler yang nantinya dapat di lepaskan kembali untuk di gunakan sesuai dengan kebutuhan. Serum feritin adalah suatu parameter yang sensitif untuk menentukan cadangan besi. Kadar feritin normal pada laki-laki sebesar 23 sampai 336 ng/ml sedangkan pada wanita 11 sampai 306 ng/ml (Devkota, 2014).

Feritin adalah kompleks protein yang berbentuk globular, mempunyai 24 subunit-subunit protein yang menyusunnya dengan berat molekul 450 kDa, terdapat di semua sel baik di sel prokaryotik maupun di sel eukaryotik. Pada manusia, subunit - subunit pembentuk feritin ada dua tipe, yaitu Tipe L (*Light*) Polipeptida dan Tipe H (*Heavy*) Polipeptida, dimana masing - masing memiliki berat molekul 19 kD dan 21 kD Tipe L yang disimbolkan dengan FTL berlokasi di kromosom 19 sementara Tipe H yang disimbolkan dengan FTH1 (Panggabean, 2014).

Setiap satu kompleks feritin bisa menyimpan kira – kira 3000 - 4500 ion  $Fe^{3+}$  di dalamnya. Feritin bisa ditemukan atau disimpan di liver, limpa, otot skelet, dan sumsum tulang. Dalam keadaan normal, hanya sedikit feritin yang terdapat dalam serum manusia. Jumlah feritin dalam serum menggambarkan jumlah besi yang tersimpan di dalam tubuh kita. Bila dilihat dari stuktur kristalnya, satu monomer feritin mempunyai lima helix penyusun yaitu blue helix, orange helix, green helix, yellow helix dan red helix dimana ion Fe berada di tengah kelima helix tersebut (Panggabean, 2014). Menurut Ikram dkk. (2004) rata-rata kadar feritin pada pasien talasemia adalah 3390. Target kadar feritin yang

harus dicapai pada pasien talasemia beta mayor adalah 1000 µg/l (Thalassaemia International Federation, 2000).

Besi bebas bersifat toksik untuk sel, karena besi bebas merupakan katalisis pembentukan radikal bebas dari Reactive Oxygen Species (ROS) melalui reaksi fenton. Untuk itu, sel membentuk suatu mekanisme perlindungan diri yaitu dengan cara membuat ikatan besi dengan feritin. Jadi, feritin merupakan protein utama penyimpan besi di dalam sel (Panggabean, 2014).

### 2.3 Metabolisme Besi

Besi merupakan unsur vital yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan hemoglobin, dan merupakan komponen penting pada sistem enzim pernafasan. Terdapat empat bentuk zat besi dalam tubuh yaitu, hemoglobin, zat besi cadangan berupa feritin dan hemosiderin, zat besi yang ditranspor dalam transferin, dan zat besi jaringan seperti mioglobin. Sebagian besar zat besi terikat dalam hemoglobin yang berfungsi khusus untuk mengangkut oksigen untuk keperluan metabolisme dalam jaringan-jaringan. Sebagian lain dari zat besi terikat dalam sistem retikuloendotelial (RES) di hepar dan sumsum tulang sebagai depot besi (cadangan). Sebagian kecil dari zat besi dijumpai dalam *transporting iron binding protein* (transferin), sedangkan sebagian kecil sekali didapati dalam enzim-enzim yang berfungsi sebagai katalisator pada proses metabolisme dalam tubuh. Fungsi-fungsi tersebut di atas akan terganggu pada penderita anemia defisiensi besi (Andrew, 2007; Souza, 2005 ; Brugnara, 2003 ; Andrew, 2004).

Proses metabolisme zat besi digunakan untuk biosintesis hemoglobin, dimana zat besi digunakan secara terus-menerus. Sebagian besar zat besi yang bebas dalam tubuh akan dimanfaatkan kembali (*reutilization*) dan hanya sebagian kecil sekali yang diekskresikan melalui air kemih, feses dan keringat (Andrew, 2004 ; Kenzie, 2010 ; Hoffbrand, 2005 ; Recht, 1999).

Kebutuhan zat besi dalam makanan setiap harinya sangat berbeda, hal ini tergantung pada umur, jenis kelamin, berat badan, dan keadaan individu masing-masing. Kebutuhan zat besi yang terbesar ialah dalam 2 tahun kehidupan pertama, selama periode pertumbuhan, kenaikan berat badan pada usia remaja, dan

sepanjang masa produksi wanita. Pada masa pertumbuhan diperlukan tambahan sekitar 0,5-1 mg/hari, sedangkan wanita pada masa mensturasi memerlukan tambahan zat besi antara 0,5-1 mg/hari. Pada wanita hamil kebutuhan zat besi sekitar 3-5 mg/hari dan tergantung pada tuanya kehamilan. Pada seorang laki laki normal dewasa kebutuhan besi telah cukup bila dalam makanannya terdapat 10-20 mg zat besi setiap harinya. (Andrew, 2007 ; Souza, 2005 ; Andrew, 2004).

Asupan zat besi yang masuk ke dalam tubuh kita kira-kira 10–20 mg setiap harinya, tapi ternyata hanya 1–2 mg atau 10% saja yang di absorpsi oleh tubuh. 70% dari zat besi yang di absorpsi tadi dimetabolisme oleh tubuh dengan proses eritropoesis menjadi hemoglobin, 10-20% disimpan dalam bentuk feritin dan sisanya 5–15% digunakan oleh tubuh untuk proses lain. (Andew, 2004; Hoffbrand, 2005; Kenzie, 1996).

Besi  $Fe^{3+}$  yang disimpan di dalam ferritin bisa saja dilepaskan kembali bila dibutuhkan tubuh. Feritin merupakan salah satu protein kunci yang mengatur hemostasis besi dan juga merupakan biomarker klinis yang tersedia secara luas untuk mengevaluasi status besi dan secara khusus penting untuk mendeteksi defisiensi besi (Panggabean, 2014).

## 2.4 GSH

Untuk menanggulangi radikal bebas, tubuh membutuhkan antioksidan. Antioksidan diperoleh dari luar tubuh (makanan) atau diproduksi oleh tubuh sendiri (endogen). Contoh antioksidan endogen adalah superoksida dismutase, glutathion (GSH), katalase, dan glutathion peroksidase. Salah satu antioksidan yang sering diukur untuk melihat dampak peningkatan radikal bebas dalam tubuh adalah GSH.

Glutathion atau disebut juga glutathion tereduksi adalah tripeptida yang terdiri asam glutamat, sistein, dan glisin. Senyawa tersebut memiliki gugus sulfhidril/tiol (-SH) yang berperan sebagai pendonor elektron yang kuat (nukleofil) dalam menangkal radikal bebas. GSH mempunyai peran sebagai antioksidan dengan cara mereduksi radikal bebas secara langsung atau sebagai

kofaktor enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase dan glutathion transhidrogenase (Subandrate, 2015).

## 2.5 Stres Oksidatif

Radikal bebas adalah senyawa atau atom yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas mengoksidasi beberapa makromolekul tubuh seperti protein, asam nukleat, dan lipid. Oksidasi radikal bebas terhadap protein, asam nukleat, dan lipid masing-masing menghasilkan senyawa karbonil, MDA (malondialdehid) serta deoksiguanosin (Subandrate, 2015).

Peningkatan radikal bebas di dalam tubuh dapat disebabkan oleh proses metabolisme dalam tubuh dan senyawa eksogen atau keadaan lain yang berasal dari luar tubuh (Birben, 2012). Contoh proses metabolisme yang menghasilkan radikal bebas dalam tubuh adalah fosforilasi oksidatif di mitokondria dan reaksi fenton. Sedangkan contoh senyawa eksogen yang dapat meningkatkan oksidan dalam tubuh adalah emisi gas buang kendaraan bermotor seperti timbal, karbon dioksida, uap benzin, dan karbon monoksida (Subandrate, 2015).

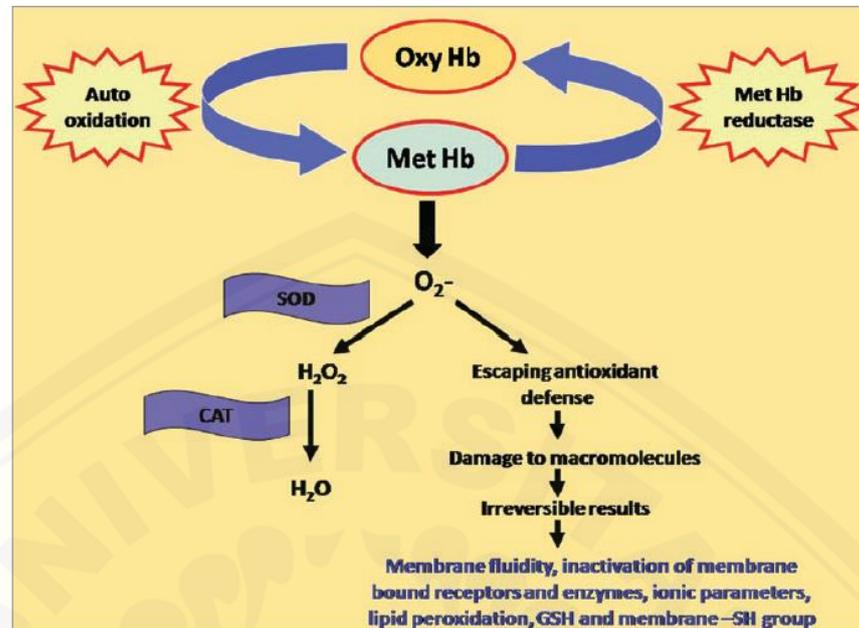
## 2.6 Hubungan Penimbunan Zat Besi dengan Stres Oksidatif

Anemia herediter pada talasemia menyebabkan pasien harus mendapatkan transfusi darah terus menerus yang dapat menimbulkan komplikasi penimbunan zat besi dalam tubuh. Pada pasien yang tidak sering mendapatkan transfusi darah pun tetap terjadi absorpsi besi abnormal yang menyebabkan penumpukan besi berkisar 2–5 gram per tahun. Kelebihan besi ini menyebabkan kapasitas transferin serum untuk mengikat besi bebas akan terlampaui sehingga besi bebas ini akan menghasilkan radikal bebas yang berbahaya bagi tubuh. Kelebihan besi (*iron overload*) ini dideposit dalam berbagai organ terutama di hati dan jantung hingga terjadi disfungsi organ tersebut dan mengakibatkan gangguan tumbuh kembang. Kelebihan besi merupakan komplikasi yang fatal pada talasemia bila tidak diatasi dengan baik, karena itu hal ini menjadi fokus utama dalam tata laksana talasemia. Bila seorang pasien talasemia tidak mendapatkan kelasi besi, akan terjadi

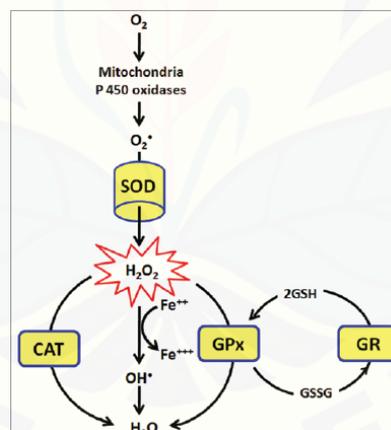
disfungsi pada hati, jantung, dan kelenjar endokrin yang progresif berakibat timbulnya fibrosis hati, sirosis hati, gagal jantung, diabetes melitus, hipogonadisme, hipotiroidisme, hipoparatiroidisme hingga kematian (Gatot dkk. 2007).

Pada talasemia beta mayor perubahan struktural pada rantai  $\beta$ -globin menyebabkan ketidakstabilan hemoglobin yang dihasilkan atau ketidakseimbangan rantai globin sehingga, mempengaruhi lingkungan oksidatif baik secara intraselular maupun ekstraselular. Stres oksidatif dan ketidakmampuan tubuh untuk mengatasinya bertanggung jawab atas patofisiologi penyakit ini (Voskou dkk., 2015).

Salah satu sumber stres oksidatif pada talasemia adalah denaturasi hemoglobin. Meskipun ikatan hemoglobin dan oksigen  $[\text{Hb}(\text{FeII})\text{O}_2]$  merupakan ikatan yang stabil, secara fisiologis ikatan tersebut dapat mengalami auto-oksidasi menjadi methehemoglobin  $[\text{Hb}(\text{FeIII})]$  sekitar 0,5-3% per hari. Auto-oksidasi akan meningkat pada keadaan hipoksia dan ketidakstabilan hb akibat prespitasi rantai alfa pada talasemia beta mayor. Auto-oksidasi mengakibatkan timbulnya *reactive oxygen species* (ROS) di dalam sel darah merah. Auto-oksidasi yang merupakan proses denaturasi hemoglobin juga akan meningkatkan jumlah heme dan besi bebas. Besi bebas yang berasal dari transfusi berlebih atau denaturasi hemoglobin akan berperan sebagai reagen fenton yang juga bertanggung jawab dalam menyebabkan stres oksidatif (Voskou, 2015). Skema mengenai stres oksidatif dapat dilihat pada Gambar 2.5 dan 2.6.



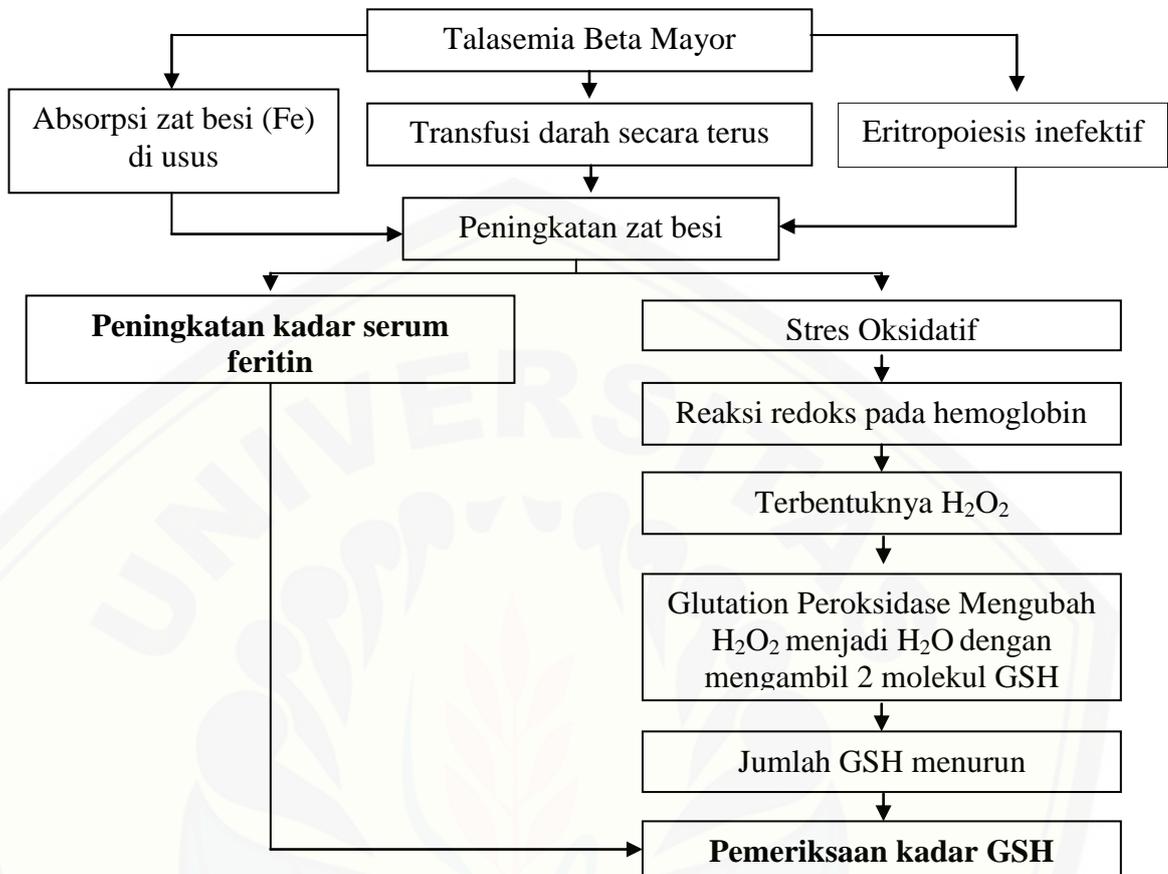
Gambar 2.5 Perkembangan stres oksidatif yang terjadi pada eritrosit. Keadaan ini akan menghasilkan  $O_2^-$  yang merupakan oksidan (Sumber: Pandey dan Rizvi, 2010).



Gambar 2.6 Peran GSH dalam stres oksidatif. GSH dibantu oleh glutathione peroksidase (GPx) dan glutathione reduktase (GR) dalam menangkali oksidan. (Sumber: Pandey dan Rizvi, 2010).

Heme dan besi merupakan agen oksidatif. Besi dalam bentuk bebas ataupun terikat pada heme dapat menjadi reagen fenton melalui siklus Haber-Weiss dan menghasilkan *highly reactive hydroxyl radical* ( $\cdot OH$ ). Tidak seperti  $O_2^-$ , *hydroxyl radicals* tidak dapat dieliminasi secara enzimatik sehingga memicu stres oksidatif (Voskou, 2015).

### 2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep

Pada pasien talasemia beta mayor terjadi peningkatan besi bebas akibat dari hipertransfusi, eritropoiesis inefektif, dan penyerapan besi abnormal di usus. Peningkatan besi bebas ditandai dengan peningkatan kadar feritin. Besi bebas akan menimbulkan reaksi redoks pada hemoglobin dan memicu terbentuknya  $H_2O_2$ . Senyawa ini akan diubah oleh Glutation Peroksidase menjadi  $H_2O$  dengan mengambil 2 molekul GSH. Akibat dari kebutuhan GSH untuk melindungi sel dari stres oksidatif meningkat maka jumlah GSH menurun.

### 2.8 Hipotesis Penelitian

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

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

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

### 3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA), Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Kabupaten Jember, dan Laboratorium Biokimia FK UNEJ pada Oktober-November 2017.

### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis talasemia beta mayor umur 1-18 tahun di SMF IKA RSD dr. Soebandi kabupaten Jember.

#### 3.3.2 Sampel Penelitian

Berdasarkan sampel yang diambil adalah pasien anak talasemia beta mayor di SMF IKA RSD dr. Soebandi kabupaten Jember pada bulan Oktober-November 2017 dan telah memenuhi kriteria yang ditetapkan.

### 3.3.3 Kriteria Sampel

#### a. Kriteria Inklusi

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

- 1) Pasien penderita talasemia beta mayor laki-laki maupun perempuan usia 1-18 tahun.
- 2) Pasien talasemia beta mayor yang melakukan transfusi darah berulang di SMF IKA RSD. dr. Soebandi kabupaten Jember.
- 3) Orang tua setuju dan bersedia ikut dalam penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani *informed consent*.

#### b. Kriteria Eksklusi

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

- 1) Pasien yang dicurigai terinfeksi penyakit lain dengan ditandai peningkatan suhu  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- 2) Pasien dengan infeksi akut, inflamasi kronis dan keganasan berdasarkan catatan medis dan pemeriksaan fisik.

### 3.3.4 Besar Sampel

Pada penelitian ini jumlah sampel untuk dihitung menggunakan rumus Lemeshow:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times p \times (1-p)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.01 \times (1 - 0.01)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{0.0380314}{0.0025}$$

$$n = 15.2n = 15 \text{ sampel}$$

Keterangan :

n : Besar sampel

Z<sub>1-a/2</sub> : Nilai Z pada derajat kemaknaan (biasanya 95%=1.96)

P : Proporsi suatu kasus tertentu terhadap populasi, bila tidak diketahui proporsinya, ditetapkan 0,01

D : Derajat penyimpangan terhadap populasi yang diinginkan 0.05

Dari hasil penghitungan rumus maka diperlukan sedikitnya 15 sampel yang dipilih dari populasi

### 3.3.5 Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel untuk tempat penelitian ini yaitu SMF IKA RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *non-probability sampling* dengan metode *purpose sampling* yaitu peneliti memilih responden sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan.

## 3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data pada yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer adalah data yang diambil dari pasien talasemia beta mayor yang berupa pemeriksaan kadar feritin dan kadar GSH. Data sekunder berasal dari data yang diperoleh dari rekam medis atau buku rapor pasien talasemia beta mayor selama menjalani pengobatan di SMF IKA RSD dr. Soebandi Jember.

## 3.5 Variabel Penelitian

### 3.5.1 Variabel Bebas

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

### 3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah stres oksidatif yang diukur menggunakan kadar antioksidan plasma GSH dengan metode Ellman.

## 3.6 Definisi Operasional

### 3.6.1 Kadar Feritin

Kadar feritin adalah *marker iron overload* yang diukur dengan pemeriksaan metode *Enzyme-Linked Fluorescent Immuno Assay* (ELFA) dengan alat Vidasi atau Mini Vidas dengan satuan ng/mL. Pemeriksaan ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi kabupaten Jember. Nilai rujukan yang dipakai adalah 30-400 ng/mL untuk laki-laki dan 13-150 ng/mL untuk perempuan.

### 3.6.2 Kadar GSH

*Reduced glutathione* ( $\gamma$ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine, GSH) adalah peptida tiol paling melimpah yang ada pada kebanyakan jenis sel, terutama hati, limpa, ginjal, eritrosit, dan lensa mata. GSH merupakan molekul kunci dalam mempertahankan redoks seluler karena merupakan penyumbang elektron yang kuat. Saat sel mengalami stres oksidatif maka GSH akan diubah menjadi bentuk tereduksi.

Pengukuran plasma GSH dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember menggunakan metode Ellman. Pemeriksaan kadar GSH digunakan untuk mendeteksi adanya stres oksidatif yang berpotensi menyebabkan kerusakan organ. Nilai GSH plasma normal adalah 2-20  $\mu$ mol/L.

## 3.7 Instrumen Penelitian

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

### 3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin

#### a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) S spuit 5 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 25 G
- 3) Kapas dan alkohol
- 4) Tabung *no additive*
- 5) Pipet mikro
- 6) Sentrifuge

#### b. Bahan yang digunakan dalam penelitian:

- 1) 50 µl serum pasien
- 2) 4-methyl umbelliferyl fosfat
- 3) Strip reagen

### 3.7.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar GSH

#### a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) S spuit 5 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 23 G
- 3) Kapas dan alcohol
- 4) Tabung anti koagulan natrium sitrat
- 5) Ependorf 2ml
- 6) Pipet mikro
- 7) *Sentrifuge*
- 8) Vortex
- 9) Spektrofotometer
- 10) Tabung reaksi

#### b. Bahan yang digunakan dalam penelitian:

- 1) Sampel darah vena
- 2) Larutan *Sodium Phospat Buffer*
- 3) Larutan asam trikloroasetat (TCA) 5 % (5 gram TCA dilarutkan dalam 100 akuades bebas ion)

- 4) Larutan 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) (39.6 mg DTNB dilarutkan dalam 10 ml *Sodium Phospat Buffer* 0,1 M pH 8)

### 3.8 Prosedur Pengambilan Data

#### 3.8.1 Uji Kelayakan Etik

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

#### 3.8.2 Perizinan

Peneliti mengurus surat perizinan untuk menggunakan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember serta mengurus surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan meminta izin dari KSMF IKA dan Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember untuk melakukan penelitian.

#### 3.8.3 *Informed Consent*

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

#### 3.8.4 Pengambilan Data

##### a. Pengambilan Data Primer

- 1) Prosedur pemeriksaan feritin pasien talasemia beta mayor adalah sebagai berikut:
  - a) Memindahkan reagen yang diperlukan dari lemari pendingin ke temperatur ruangan minimal 30 menit.
  - b) Menggunakan satu strip FER dan satu FER *Solid Phase Receptable* (SPR) untuk tiap sampel, kontrol atau kalibrasi untuk diperiksa. Memastikan kantong penyimpanan telah disegel sebelum dipindahkan.

- c) Memilih “FER” pada alat untuk memasukkan kode pemeriksaan. Kalibrator harus diidentifikasi oleh “S1” dan diperiksa pada duplikat. Jika kontrol akan diperiksa, sebelumnya diidentifikasi oleh “C1”.
- d) Menyampurkan kalibrator, kontrol, dan sampel menggunakan *vortex tipe mixer*.
- e) Memasukkan 100  $\mu\text{L}$  pipet kalibrator, sampel, atau kontrol untuk setiap sampel.
- f) Menyisipkan SPRs dan strip ke dalam alat. Memastikan label warna dengan kode pemeriksaan pada SPRs dan strip reagen.
- g) Semua langkah pemeriksaan dilakukan secara otomatis oleh alat dalam waktu sekitar 30 menit.
- h) Setelah pengujian selesai, memindahkan SPRs dan strip dari alat.
- i) Mengatur SPRs yang digunakan dan strip ke dalam resipien yang sesuai.
- 2) Prosedur pemeriksaan GSH pasien talasemia beta mayor adalah sebagai berikut:
  - a) Darah diambil dari vena cubiti dengan menggunakan spuit ukuran 5 ml dengan menggunakan jarum;
  - b) Darah diambil sebanyak 1,8 ml dan dimasukkan ke dalam tabung antikoagulan natrium sitrat;
  - c) Darah disentrifuge dengan kecepatan 5000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan plasma;
  - d) Sebanyak 250  $\mu\text{L}$  plasma diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan 8,9 mL bufer sodium fosfat pH 8 dan 1 mL TCA 5%;
  - e) Larutan di atas disentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit;
  - f) Kemudian diambil 4 mL supernatan dan ditambahkan 50  $\mu\text{L}$  DTNB (39,6 g dalam 10 ml bufer sodium fosfat);
  - g) Kemudian absorbansi dibaca pada panjang gelombang 412 nm;
  - h) Larutan standar dibuat dengan cara melarutkan 2 mg GSH proanalisis dalam 1 mL dapar fosfat 0,1 M pH 8,0. Dari larutan tersebut diambil 0,0  $\mu\text{L}$ , 5,0  $\mu\text{L}$ , 10  $\mu\text{L}$ , 20  $\mu\text{L}$ , 25  $\mu\text{L}$ , dan 50  $\mu\text{L}$ , masing-masing dimasukkan ke dalam tabung reaksi hingga volumenya menjadi 9 mL. Satu mL larutan TCA 5%

ditambahkan ke dalam masing-masing tabung tersebut dan kocok sampai homogen. Dari masing-masing tabung diambil 4,0 mL (sisa larutan digunakan sebagai blanko) dan ditambahkan 50  $\mu$ L reagen DTNB. Nilai absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 412 nm. Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan nilai absorbansi sebagai ordinat (y) dan konsentrasi sebagai absis (x).

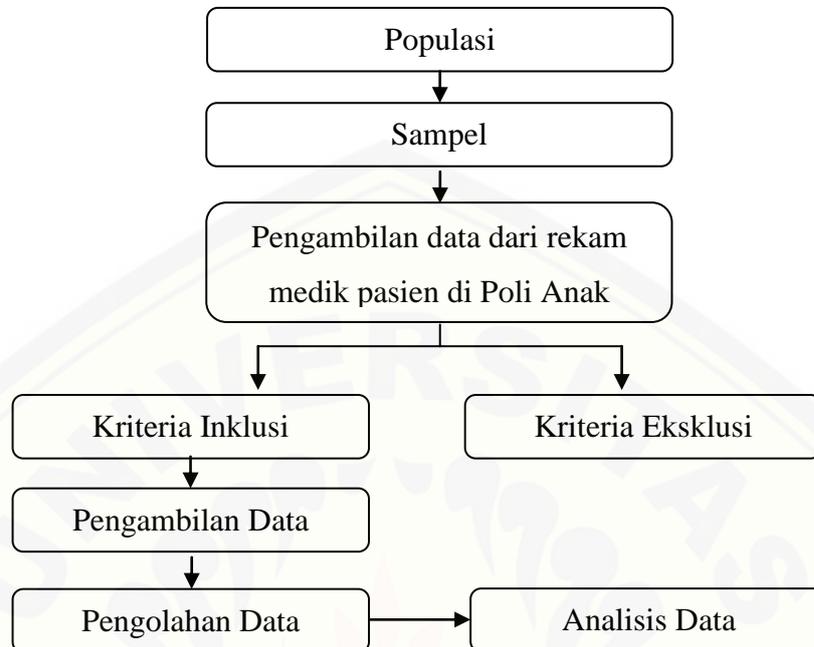
b. Pengambilan Data Sekunder

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

### 3.9 Analisis Data

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji hipotesis korelasi menggunakan data numerik dan numerik, sehingga termasuk dalam penelitian parametrik. Sebelum dilakukan uji korelasi, dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Untuk menguji adanya hubungan signifikansi antara variabel independen (kadar feritin) dengan dependen (kadar GSH) menggunakan uji statistik *Pearson* apabila data terdistribusi normal, dan menggunakan uji statistik *Spearman* apabila data tidak terdistribusi normal dengan interval kepercayaan 95% atau nilai  $p < 0,05$ . Data statistik disajikan dalam bentuk grafik. Pengolahan data menggunakan program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science (SPSS) 23.0*.

### 3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

## BAB. 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA), Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Kabupaten Jember, dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada bulan Oktober-November 2017. Penelitian ini menggunakan sampel pasien anak berusia 1-18 tahun yang terdiagnosis talasemia beta mayor dan dirawat di SMF IKA RSD dr. Soebandi Jember dengan jumlah 15 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Data dalam penelitian ini diolah menggunakan program *Statistical Package for Social Science (SPSS) 23.0*.

#### 4.1.1 Karakteristik Umum Sampel

Karakteristik sampel penelitian ini dikelompokkan menjadi beberapa karakteristik meliputi jenis kelamin, usia, status gizi, suku, Hb *pretransfusi*, pemeriksaan abdomen, total transfusi, terapi kelasi, kadar feritin, dan GSH. Data karakteristik sampel ditampilkan dalam Tabel 4.1. Karakteristik sampel penelitian menurut jenis kelamin laki-laki sebesar 10 sampel (66,7%) dan perempuan sebesar 5 sampel (33,3%). Karakteristik menurut usia anak >2-5 tahun sebesar 1 sampel (6,7%), usia >5-12 tahun sebesar 9 sampel (60%) dan usia >12-18 tahun sebesar 5 sampel (33,3%). Karakteristik sampel menurut status gizi sampel dikelompokkan menjadi status gizi baik sebesar 6 sampel (40%), gizi kurang sebesar 4 sampel (26,7%), dan gizi buruk sebesar 5 sampel (33,3%). Karakteristik sampel menurut suku yaitu Jawa sebesar 14 sampel (93,9%) dan suku Madura 1 sampel (6,7%). Karakteristik sampel menurut Hb *pretransfusi* yaitu tidak ditemukan pasien dengan Hb <4,0 dan >10,0, Hb 4,0-5,9 sebesar 4 sampel (26,7%), Hb 6,0-7,9 sebesar 10 sampel (66,7%), dan Hb 8,0-9,9 sebesar 1 sampel (6,7%). Karakteristik sampel menurut pemeriksaan abdomen ditemukan pasien talasemia beta mayor dengan splenomegali tidak disertai hepatomegali sebesar 7 sampel (46,7%), didapatkan splenomegali disertai hepatomegali sebesar 8 sampel (53,3%). Karakteristik sampel menurut total transfusi darah yaitu seluruh pasien

telah melakukan transfusi sebanyak  $\geq 2$  kali (100%). Karakteristik sampel menurut terapi kelasi yang digunakan Deferiprone (Feriprox) sebesar 2 sampel (13,3%), Deferasirox (Exjade) sebesar 12 sampel (80%), dan yang belum diterapi 1 sampel (6,7%).

Tabel 4.1 Karakteristik umum pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember

Karakteristik Sampel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	10	66,7
Perempuan	5	33,3
<b>Usia</b>		
0-2	0	0
>2-5 tahun	1	6,7
>5-12 tahun	9	60,0
>12-18 tahun	5	33,3
<b>Status Gizi</b>		
Gizi baik	6	40,0
Gizi kurang	4	26,7
Gizi buruk	5	33,3
<b>Suku</b>		
Jawa	14	93,3
Madura	1	6,7
<b>Hb Pretransfusi</b>		
<4.0	0	0
4.0-5.9	4	26,7
6.0-7.9	10	66,7
8.0-9.9	1	6,7
>10.0	0	0
<b>Pemeriksaan Abdomen</b>		
Hepatomegali	0	0
Splenomegali	7	46,7
Hepatosplenomegali	8	53,3
<b>Total Transfusi</b>		
<2	0	0
$\geq 2$	15	100
<b>Terapi kelasi</b>		
Deferiprone (Feriprox)	2	13,3
Deferasirox (Exjade)	12	80,0
Belum diterapi	1	6,7
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

(Sumber: data sekunder terolah).

#### 4.1.2 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Feritin dan GSH

Berdasarkan pembagian karakteristik kadar feritin oleh Suman dkk. (2016) kadar feritin dibagi menjadi 4 yaitu: <1.000, 1.000 - <2.000, 2.000 - <3.000 dan >3.000. Hasil dari penelitian ini dikelompokkan menjadi kadar feritin <1.000 sebesar 1 sampel (6,7%), kadar feritin 1.000 - <2.000 sebesar 4 sampel (26,7 %), kadar feritin 2.000 - <3.000 sebesar 3 sampel (20%) dan kadar feritin >3.000 sebesar 7 sampel (46,7%).

Karakteristik GSH pasien talasemia beta mayor dengan batasan normal menurut Wu dkk. (2004) adalah 2-20  $\mu\text{mol/L}$ . Sebanyak 15 (100%) pasien memiliki kadar GSH >2  $\mu\text{mol/L}$  dan tidak ada pasien memiliki kadar GSH <2  $\mu\text{mol/L}$ . Berikut dibawah ini Tabel 4.2 karakteristik hasil pemeriksaan (Feritin dan GSH) dan Tabel 4.3 hasil pemeriksaan laboratorium feritin dan GSH.

Tabel 4.2 Karakteristik hasil pemeriksaan feritin dan GSH pasien talasemia di RSD dr. Soebandi Jember

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Feritin (ng/mL)</b>		
<1.000	1	6,7
1.000 - <2.000	4	26,7
2.000 - <3.000	3	20
$\geq 3.000$	7	46,7
<b>GSH (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>		
<2	0	0
2-20	15	100
>20	0	0
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Tabel 4.3 Hasil pemeriksaan laboratorium pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember

No.	Bulan	Usia	Jenis Kelamin	Kadar Feritin ng/mL	GSH $\mu\text{mol/L}$
1.	OKTOBER	4 tahun	P	873,9	14,21
2.	OKTOBER	6 tahun	L	3632	7,71
3.	OKTOBER	9 tahun	L	1423	13,02
4.	OKTOBER	17 tahun	L	1438	12,62
5.	NOVEMBER	10 tahun	L	1561	12,15
6.	NOVEMBER	8 tahun	L	2428	11,43
7.	NOVEMBER	18 tahun	L	2737	11,27
8.	NOVEMBER	6 tahun	P	2807	10,96
9.	NOVEMBER	13 tahun	P	3000	10,4
10.	NOVEMBER	17 tahun	L	3041	9,93
11.	NOVEMBER	10 tahun	P	3299	9,61
12.	NOVEMBER	17 tahun	L	3411	8,42
13.	NOVEMBER	11 tahun	L	4861	7,07
14.	NOVEMBER	9 tahun	P	17194	4,85
15.	NOVEMBER	7 tahun	L	1401	13,18
<b>Mean</b>				3540,4600	10,4553
<b>Std. Deviation</b>				3925,36738	2,57846

## 4.2 Analisis Data

### 4.2.1 Uji Normalitas

Pada penelitian ini uji hipotesis yang digunakan adalah uji korelasi untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kedua variabel, arah korelasi, dan kekuatan korelasi. Uji hipotesis korelasi yang digunakan data numerik dan numerik, sehingga termasuk dalam penelitian parametrik, sedangkan data yang dianalisis menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk* untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Hasil Uji Normalitas ditampilkan dalam Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Uji Normalitas

Variabel	<i>Shapiro Wilk</i> (p)	Keterangan
Feritin	0,080	Data terdistribusi normal
GSH	0,743	Data terdistribusi normal

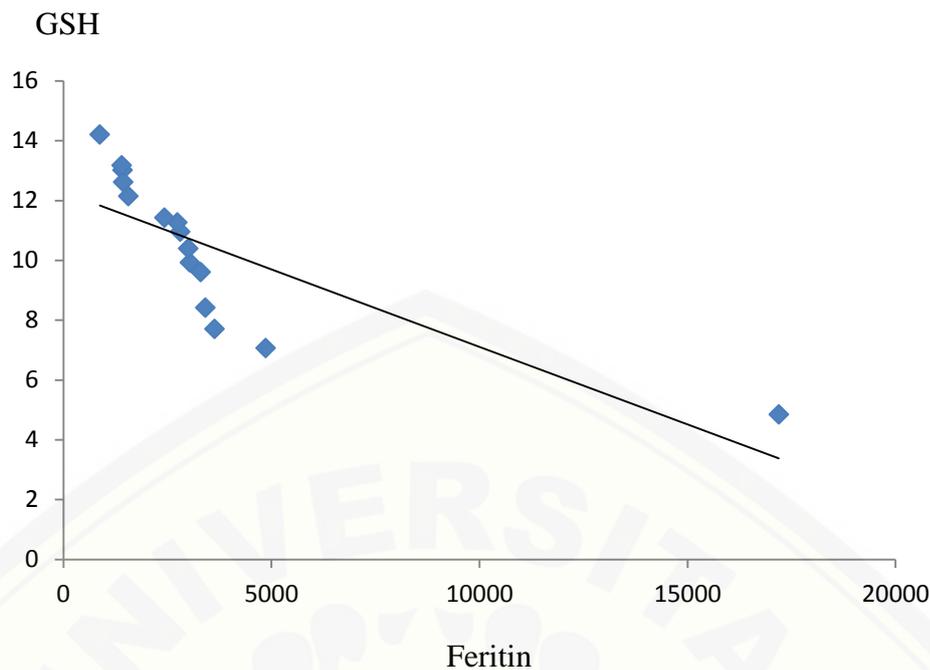
Berdasarkan tabel uji normalitas variabel dikatakan data terdistribusi normal jika  $p > 0,05$ . Variabel Feritin yang diuji dalam penelitian ini memiliki signifikansi 0,080 maka, data dikatakan terdistribusi normal. Variabel GSH yang diuji dalam penelitian ini memiliki signifikansi sebesar 0,743 yang menunjukkan  $p > 0,05$  maka, data terdistribusi normal. Kedua variabel menunjukkan distribusi normal maka, peneliti menggunakan uji *Pearson* untuk mengetahui korelasi antara 2 variabel tersebut.

#### 4.2.2 Uji Hipotesis

Untuk mengetahui hubungan korelasi antara kadar feritin GSH pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember data yang diteliti dalam penelitian ini dianalisis dengan uji korelasi. Hasil pengolahan data mengenai hubungan antara kadar feritin dan GSH pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi kabupaten Jember menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara feritin dan GSH yakni nilai  $p < 0.001$ . Nilai  $r$  pada penelitian ini adalah -0,951. Menurut Dahlan (2008) dua buah variabel dikatakan memiliki korelasi bermakna apabila nilai  $p < 0.05$ . Berdasarkan hal tersebut maka terdapat korelasi negatif yang signifikan dan kekuatan korelasi sangat kuat ( $r = -0.951$ ) antara kadar feritin dan GSH pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. Berikut tabel 4.5 dan Gambar 4.1 yang menunjukkan hubungan kadar feritin dengan GSH.

Tabel 4.5 Hubungan Kadar Feritin dengan GSH

Variabel	GSH	Nilai	Interprestasi
Feritin	$p = 0.000$ $r = -0.951$ $n = 15$	$p = <0.05$ $r = 0,8-1$	Signifikan Sangat kuat



Gambar 4.1 Grafik Hubungan Kadar Feritin dengan GSH plasma

### 4.3 Pembahasan

#### 4.3.1 Karakteristik Sampel

Pada bagian ini akan dilakukan kajian atau pembahasan untuk menjawab rumusan masalah yang telah diajukan berdasarkan hasil analisis data yang diolah dengan program SPSS 23.0. Pembahasan dilakukan berdasarkan pada temuan teoritis maupun empiris dan penelitian sebelumnya yang relevan dengan penelitian yang dilakukan. Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan pendekatan atau desain studi *cross sectional*. Pada penelitian ini digunakan instrumen penelitian berupa data primer berupa kadar feritin dan GSH serta data sekunder berupa rekam medis pasien talasemia beta mayor di RSD. dr. Soebandi Kabupaten Jember.

Karakteristik sampel menurut jenis kelamin menunjukkan sebesar 10 sampel (66,7%) merupakan laki-laki dan 5 sampel (33,3%) merupakan perempuan. Pada penelitian ini didapatkan jumlah penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan penderita perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Safitri dkk. (2015) pada 56 pasien talasemia. Peneliti tersebut mencatat jumlah penderita laki-laki sebanyak 32 (57,1%) dan perempuan sebanyak 24 (42,9%). Pada penelitian serupa oleh Fatmasyithah dan Rahayu (2014) di Rumah Sakit

Umum Cut Meutia Aceh Utara pada 45 pasien talasemia dilaporkan jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki sebesar 23 sampel (51,1%) dan perempuan sebesar 22 sampel (48,9%). Talasemia disebabkan oleh berkurang atau tidak disintesisnya rantai globin alfa atau beta (komponen utama molekul hemoglobin dewasa 2 alfa dan 2 beta) yang diturunkan secara autosomal resesif sehingga tidak dipengaruhi oleh kromosom X atau Y. Laki-laki dan perempuan memiliki potensi sama untuk mendapatkan risiko diturunkan dari kedua orang tua yang pembawa sifat talasemia (Andriastuti dkk., 2011).

Karakteristik sampel berdasarkan usia didapatkan bahwa jumlah sampel tertinggi berusia >5-12 tahun yaitu sebesar 9 sampel (53,3 %), dan tidak ditemukan pasien yang berusia <2 tahun. Sesuai dengan penelitian Fatmasyithah dan Rahayu (2014) di RSUD Cut Meutia Aceh Utara pada tahun 2012 juga menyebutkan bahwa penderita talasemia terbanyak pada usia >5-12 tahun yaitu sebesar 27 sampel (60%) dari 45 sampel. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Safitri dkk. (2015) yang melaporkan jumlah penderita talasemia terbanyak berusia >5-11 tahun yaitu sebesar 25 sampel (44,6%). Pada pasien talasemia beta mayor gejala anemia akan muncul di usia 3-18 bulan sehingga, pada saat penderita lahir akan tampak normal dan tidak menunjukkan gejala (Potts dan Mandelco, 2007). Dewi (2009) juga menyatakan bahwa gejala klinis talasemia sudah terlihat pada usia 2 tahun, tetapi penderita talasemia baru dapat berobat pada usia 4-6 tahun karena semakin pucat sehingga mengakibatkan penderitanya memerlukan transfusi secara berkala.

Karakteristik sampel menurut status gizi menunjukkan bahwa 6 sampel (40%) berstatus gizi baik, 4 sampel (26,7%) berstatus gizi kurang, dan 5 sampel (33,3%) berstatus gizi buruk. Pada penelitian Dewi pada tahun 2009 menunjukkan status gizi anak talasemia beta mayor rata-rata menunjukkan status gizi baik dengan persentase 55% dan sisanya gizi kurang yaitu 45%. Hasil berbeda ditemukan pada penelitian Bulan (2009) di RS dr. Kariadi Semarang terdapat 20 sampel (36,4%) dengan gizi baik, 22 sampel (40%) gizi kurang, dan 13 sampel (23,6%) gizi buruk dari total 55 sampel. Perbedaan ini diduga dikarenakan berbagai faktor, seperti efek pengobatan masing-masing individu berbeda dan juga dipengaruhi oleh asupan gizi. Pada pasien talasemia biasanya belum jelas

yang berumur kurang dari satu tahun belum terlihat adanya gangguan gizi (Arijanty dan Nasar, 2003). Terdapat banyak faktor yang dapat memengaruhi gizi anak talasemia antara lain adalah efek samping pengobatan yang dijalani, asupan gizi yang kurang, dan penyakit kronik yang dialami seumur hidup (Permono dan Ugrasena, 2006).

Karakteristik sampel menurut suku dapat dibagi menjadi 2 suku. Suku Jawa sebesar 14 sampel (93.9%) dan suku Madura 1 sampel (6.7%). Sesuai dengan penelitian Dewi pada tahun 2006 sampai 2008 di Rumah Sakit H. Adam Malik Medan sebesar 71 sampel (59.2%) berasal dari suku Jawa dari total 120 sampel.

Karakteristik sampel menurut Hb *pretransfusi* pasien talasemia beta mayor tidak ditemukan pasien talasemia beta mayor dengan Hb  $<4,0$  dan  $>10,0$ , Hb 4,0-5,9 sebesar 4 sampel (26,7%), Hb 6,0-7,9 sebesar 10 sampel (66,7%) dan Hb 8,0-9,9 sebesar 1 sampel (6,7%). Menurut Isworo dkk. (2012) rata-rata hb *pretransfusi* pada pasien talasemia adalah 7,99 gr/dl. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Bulan (2009) yang menjelaskan bahwa rerata kadar Hb *pretransfusi* sebesar 7,8 gr%, rendahnya kadar Hb *pretransfusi* memiliki pengaruh bermakna terhadap nilai kualitas hidup. Hb *pretransfusi* dan hematokrit yang rendah mengakibatkan penderita mengalami keterlambatan pertumbuhan, perubahan pada wajah, dan pembesaran limpa. Pada penderita talasemia terjadi penghancuran sel-sel darah merah berlebihan sehingga terjadi adanya anemia.

Karakteristik sampel menurut pemeriksaan abdomen dari 15 sampel didapati pasien talasemia beta mayor dengan splenomegali saja sebesar 7 sampel (46,7%), mengalami hepatomegali dan splenomegali sebesar 8 sampel (53,3%). Hepatomegali timbul akibat adanya hematopoiesis ekstra meduler dan deposit besi yang berlebihan. Splenomegali terjadi akibat hiperplasia limpa sebagai kompensasi peningkatan kerja limpa dalam membersihkan eritrosit-eritrosit yang mudah rusak. Limpa yang terlalu besar membatasi gerak penderita sehingga menimbulkan peningkatan tekanan intraabdominal. Hal ini juga meningkatkan risiko terjadinya ruptur limpa dan apabila terjadi ruptur maka akan sangat berbahaya bagi anak karena dapat terjadi perdarahan yang banyak, sedangkan

anak talasemia sendiri selalu dalam keadaan kadar hemoglobin yang rendah (Bulan, 2009).

Seluruh pasien dalam penelitian ini telah melakukan transfusi lebih dari samadengan 2 kali. Menurut penelitian Rejeki dkk. (2012) pasien di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Banyumas rata-rata terdiagnosis talasemia di usia 3,7 tahun dan mulai transfusi darah pada 3,78 tahun. Sebanyak 56 (87,5%) dari 64 pasien melakukan transfusi satu kali dalam 1 bulan. Jumlah transfusi dapat diperkirakan dengan melihat data di buku rapot pasien talasemia beta mayor. Di buku tersebut tercantum tanggal pertama transfusi hingga tanggal terakhir pasien menerima transfusi darah. Menurut Catlin (2003), transfusi darah rutin dilakukan setiap 2 sampai 4 minggu. Pada penderita talasemia beta mayor, program tranfusi darah secara teratur akan lebih menjamin pertumbuhan dan perkembangan di masa anak-anak (Ritesh dkk., 2010). Tranfusi darah yang teratur akan menjaga kadar Hb sekitar 9,5 – 10,5 g/dL. Dengan menjaga kadar Hb dalam batas tersebut maka, pertumbuhan anak dapat normal sampai usia 10 bahkan 12 tahun. Di sisi lain, tranfusi berdampak negatif, berbagai komplikasi yang berhubungan dengan menumpuknya zat besi dalam tubuh (Galanello, 2010).

Karakteristik sampel menurut terapi kelasi pasien talasemia beta mayor didapati terapi kelasi yang digunakan deferiprone (Feriprox) sebesar 2 sampel (13,3 %), deferasirox (Exjade) sebesar 12 sampel (80%) dan yang belum diterapi 1 sampel (6,6%). Penelitian oleh Mu'awanah (2015) menunjukkan bahwa terapi kelasi besi yang terbanyak diberikan kepada pasien talasemia di poli anak RSUP Dr. Kariadi Semarang adalah deferasirox yaitu sebanyak 26 pasien (65%) dari total 40 pasien. Menurut Neufeld (2006) pemberian deferasirox dengan dosis 20 mg/kgbb/hari dapat menstabilkan kadar feritin sedangkan pemberian dengan dosis 30mg/kgbb dapat menurunkan kadar feritin. Deferasirox efektif dalam mengkelasi zat besi dan tidak menimbulkan efek samping besar sehingga dapat dipakai secara luas (Hoffbrand dan Moss, 2013). Terapi kelasi besi pada penderita talasemia bertujuan untuk menurunkan kelebihan zat besi di dalam tubuh (Rahayu, 2012). Terapi kelasi besi mulai diberikan ketika kadar feritin serum mencapai 1000 mg/dl atau setelah 10-20 kali tranfusi (Gatot dkk., 2007). Terapi

kelasi besi dapat menurunkan kadar besi dan meningkatkan harapan hidup pada pasien talasemia apabila patuh mengkonsumsinya. Menurut penelitian oleh Gabutti dan Piga (1996) jumlah pasien talasemia yang dapat hidup sampai usia 30 tahun, lebih besar pada kelompok yang rutin mengkonsumsi obat kelasi besi dibandingkan dengan yang tidak patuh.

#### 4.3.2 Hubungan Kadar Feritin dengan GSH

Dari data yang diperoleh diketahui bahwa kadar feritin dari subjek bervariasi antara 873,9-17194 ng/mL dan rata-rata kadar feritin sebesar 3540,46 ng/mL. Kadar feritin terendah adalah 873,9 ng/mL dan kadar feritin tertinggi adalah 17194 ng/mL. Kadar feritin subjek penelitian jauh di atas kisaran normal, laki-laki 40-340 ng/ml dan perempuan 15-150 ng / ml (Permono dan Ugrasena, 2006). Apabila kadar feritin melebihi batas normal maka disebut dengan kelebihan zat besi (*iron overload*). Berdasarkan hal tersebut maka subjek dalam penelitian ini dapat dikatakan mengalami kelebihan besi. Kelebihan besi yang terjadi pada pasien talasemia beta mayor disebabkan oleh transfusi darah berulang yang dilakukan minimal setiap satu bulan sekali. Kemampuan tubuh yang terbatas untuk melakukan ekskresi zat besi juga menjadi salah satu penyebab terjadinya penumpukan besi (Priantoro dkk., 2014). Selain dari transfusi darah berulang, kelebihan zat besi diakibatkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif dan absorpsi zat besi melalui saluran pencernaan (Cappellini dkk., 2014).

Dalam penelitian ini sebanyak 10 (66,7%) pasien memiliki kadar feritin serum yang lebih dari 2000. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Made (2011) pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar bahwa kadar feritin penderita talasemia yang lebih dari 2.000 sebanyak 9 orang dan 6 orang memiliki kadar feritin < 2.000 ng/mL (Made, 2011).

Hasil pengukuran feritin yang didapat dari penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mishra (2013) di India yang melaporkan sebanyak 87,4% pasien talasemia beta mayor yang menunjukkan kadar feritin sangat tinggi. Rata-rata serum feritin pada penelitian tersebut adalah 2767,52 ng/ml. Dalam

penelitian tersebut juga dilaporkan bahwa terdapat 44,4% pasien memiliki kadar serum feritin 1000-2500 ng/ml dan 43,05% memiliki kadar feritin di atas 2500 ng/ml. Pada penelitian ini sebesar 14 (93,3%) pasien telah menerima terapi obat kelasi besi. Kurangnya kepatuhan dalam mengkonsumsi obat dapat menjadi salah satu penyebab masih tingginya kadar feritin pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember. Sesuai dengan penelitian oleh Fitri (2016) yang menyatakan adanya hubungan antara kepatuhan terapi kelasi besi dan kadar feritin serum pasien talasemia beta mayor anak dengan *p value* 0,004 ( $p < 0,05$ ) dimana semakin rendah kepatuhan terapi kelasi besi maka, kadar feritin semakin tinggi.

Dari hasil penelitian ini diperoleh bahwa kadar GSH berada dalam batas normal. Rata-rata kadar GSH pada penelitian ini adalah  $10,4553 \pm 2,57846$   $\mu\text{mol/L}$ . Kadar GSH terendah adalah 4,84  $\mu\text{mol/L}$  dan tertinggi 14,21  $\mu\text{mol/L}$ . Menurut penelitian mengenai kadar GSH pasien talasemia yang dilakukan oleh Kalpravidh (2013) menunjukkan kadar rata-rata GSH pada darah adalah 285,2  $\mu\text{mol/L}$ . Menurut Lang dkk. (2000) GSH plasma adalah 0,5% dari GSH darah sehingga rata-rata GSH pada plasma pasien talasemia dalam penelitian Kalpravidh (2013) adalah 1,426  $\mu\text{mol/L}$ . Menurut Wu (2004) kadar GSH pada plasma dapat berkisar antara 2-20  $\mu\text{mol/L}$ .

Hasil analisis data uji korelasi *Pearson* kadar feritin dengan GSH diperoleh  $r = -0,951$  dan  $p = 0,000$ . Hasil yang diperoleh menunjukkan ada hubungan negatif yang sangat kuat antara kadar feritin dengan GSH pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. Hasil korelasi negatif berarti bahwa semakin tinggi kadar feritin maka akan menyebabkan penurunan pada GSH. Hasil korelasi penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Kalpravidh dkk. (2013) yang menyatakan adanya korelasi negatif antara kadar feritin dengan kadar GSH dengan *p* sebesar 0,015 ( $p < 0,05$ ) dan *r* sebesar -0,479 ( $r > 0,05$ ). Tingginya besi bebas pada pasien yang diukur dengan kadar feritin dapat memicu adanya stres oksidatif. Besi bebas dapat menyebabkan perubahan  $\text{H}_2\text{O}_2$  menjadi oksidan yang lebih kuat yaitu  $\text{OH}^\cdot$ . Pada keadaan ini 2 molekul GSH akan mengubah  $\text{H}_2\text{O}_2$  menjadi  $\text{H}_2\text{O}$  dengan bantuan Glutation Peroksidase sehingga tidak terjadi reaksi Fenton yang dikatalis oleh besi bebas

berlebih dalam tubuh. Dibandingkan dengan penelitian oleh Kalpravidh (2013) yang menunjukkan rerata kadar GSH pasien talasemia rendah yaitu sebesar 1,246  $\mu\text{mol/L}$ , pada penelitian ini kisaran GSH pada sampel masih menunjukkan nilai normal yaitu dengan rata-rata kadar GSH  $10,4553 \pm 2,57846 \mu\text{mol/L}$ . Meskipun kadar GSH pada penelitian ini dalam batas normal namun, semakin tinggi kadar feritin menunjukkan penurunan kadar GSH. Normalnya antioksidan dalam plasma dapat disebabkan oleh suplementasi vitamin C dan E yang diberikan kepada pasien talasemia. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Dissayabutra (2005) yang menunjukkan adanya peningkatan GSH pada pasien talasemia yang diberikan vitamin C dan E selama 3 bulan. Selain itu, GSH plasma juga dapat berada dalam kisaran normal karena meskipun telah digunakan untuk menangkal oksidan, GSH dapat diubah menjadi GSSG dan GSSG juga dapat diubah kembali menjadi GSH (Kalpravidh dkk., 2013).

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan yaitu terdapat hubungan korelasi negatif yang signifikan antara kadar feritin dengan GSH pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. Pada penelitian ini ditemukan sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki, berusia >5-12 tahun, memiliki gizi baik, berasal dari suku Jawa, memiliki hb *pretransfusi* 6.0-7.9, mengalami hepatosplenomegali, telah melakukan transfusi lebih dari dua kali, dan diterapi menggunakan deferasirox.

### 5.2 Saran

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

1. Perlu dilakukan pemantauan dan pemeriksaan feritin secara rutin pada pasien talasemia beta mayor sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi berupa gangguan fungsi organ akibat *iron overload*.
2. Perlu dilakukannya sosialisasi kepada pasien agar rutin dalam mengonsumsi obat yang diberikan seperti obat kelasi besi dan vitamin sehingga, kadar besi dalam tubuh dan stres oksidatif dapat terkontrol.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Andrew, C. 2004. *Wintrobe Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Andrew, C. 2007. *Wintrobe Clinical Hematology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Andrews, C. 2009. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12<sup>nd</sup> ed. Lippincot Williams & Wilkins Philadelphia.
- Andrews, C. 1986. Disorder of iron metabolism, iron deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 26: 1986-1995
- Andriastuti, M., T.T. Sari, P.A. Wahidiyat, dan S.A. Putriasih. 2011. Kebutuhan transfusi darah pasca-splenektomi pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri*. 13 (4): 244-249
- Anitawati. 2017. Hubungan Kadar Hcpidin dan Soluble Transferrin Receptor (sTfR). <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 25 Juni 2017].
- 
- Arijanty, L. dan S. Nasar. 2003. Masalah nutrisi pada thalassemia. *Sari Pediatri*. 5(1): 21-26
- Atmakusuma, D. dan I. Setyaningsih. 2009. *Dasar-dasar Thalassemia: Salah Satu Jenis Hemoglobinopati*. Jakarta: Interna Publishing.
- Bain, B. J. 2006. *Haemoglobinopathy Diagnosis*. Second Edition. Oxford: Blackwell Publishing.
- Bakta, I. M. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. 5th ed. Jakarta: FKUI.
- Bakta, I. M. 2013. *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta: EGC.
- Bandiara, R. 2003. Penatalaksanaan Anemi Defisiensi Besi pada Pasien yang Menjalani Hemodialisis. [http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2009/10/penatalaksanaan\\_anemi\\_defisiensi\\_besi.pdf](http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2009/10/penatalaksanaan_anemi_defisiensi_besi.pdf) [Diakses pada 27 Juni 2017].
- Birben, E., U. Sahiner, S. Erzurum, C. Sackesen, O. Kalayci. 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*. 5:9-19
- Brugnara, C. 2003. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*. 49(10): 1573-1578.

- Bulan, S. 2009. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Anak Thalassemia Beta Mayor. *Thesis*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Cappellini. M.D., A. Cohen, A. Eleftheriou, A. Piga, J. Porter, A. Taher. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]*. 2nd Revised edition. 2008. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation.
- Cappellini, M.D., A. Cohen, A. Piga, M. Bejaouni, S. Perrotta, L. Aga, Y. Aydinok, A. Kattamis, Y. Kilinc, J. Porter, M. Capra, R. Galanello, S. Fattoum, G. Drelichman, C. Magnano, M. Verissimo, M. Athanassiou-Metaxa, P. Giardina, A. Kourakli-Symeonidis, G. Janka-Schaub, T. Coates, C. Vermynen, N. Olivieri, I. Thuret, H. Opitz, Catherine, Ressayre-Djaffer, P. Marks, D. Alberti. 2006. A phase 3 study of deferasirox (ic1670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta thalassemia. *Pubmed*. 107(9): 3455-3462.
- Cappellini, M.D., A. Cohen, J. Porter, A. Taher, dan V. Viprakasit. 2014. *Guidelines for the Management of Transfusi darahon Dependent Thalassemia (TDT)*. 3rd ed. Nicosia: Thalassaemia Internasional Federation.
- Catlin, A.J. 2003. Thalassemia: the fact and the controversies. *Pediatric Nursing*. 29(6): 447-451.
- Collins, F.S. dan S.M. Weissman. 1984. The molecular genetics of human hemoglobin. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*. 31: 315-462.
- Dahlan, M. S. 2008. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Devkota, B. M. 2014. Ferritin. <https://emedicine.medscape.com/article/2085454-overview> [Diakses pada 23 Agustus 2017].
- Dewi, S. 2009. Karakteristik Thalassemia yang Rawat Inap di Rumah Sakit Umum H. Adam Malik Medan Tahun 2006-2008. *Skripsi*. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.

- Dissayabutra, T., P. Tosukhowong, dan P. Seksan. 2005. The benefits of vitamin c and vitamin e in children with beta-thalassemia with high oxidative stress. *J Med Thai.* 4:5317-5321.
- Elizabeth, G. dan T. Ann. 2011. genotype-phenotype diversity of beta-thalassemia in malaysia: treatment options and emerging therapies. *Med J Malaysia.* 65(4):256-60.
- Fatmasyithah, V. dan M.S. Rahayu. 2012. Gambaran penderita thalasemia di ruang rawat anak rumah sakit umum cut meutia aceh utara tahun 2012. *JESBIO.* 3(5): 1-6.
- Fitri, S.V. 2016. Hubungan Kepatuhan Terapi Kelasi dengan Kadar Feritin Serum pada Pasien  $\beta$  Talasemia Anak di RSUP dr. M. Djamil Padang Tahun 2010-2014. *Skripsi.* Padang: Universitas Andalas.
- Fuchareon, S., dan P. Winichagoon. 2007. Prevention and control of thalassemia in asia. *Asian Biomedicine.* 1(1):1-6.
- Gabutti, V. dan A. Piga. 1996. Result of long term iron chelating therapy. *Atca Haemologica.* 95:23-36.
- Galanello, R. dan O. Raffaella. 2010. Beta-Thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 5(11):1-15.
- Ganie, R. A. 2004. *Kajian DNA Thalassemia Alpha di Medan.* Medan: USU Press.
- Ganie, R.A. 2008. "Talasemia: Permasalahan dan Penanganannya". Pidato Pengukuhan Guru Besar. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Gatot, D., P. Amalia, T. Sari, dan A. Chozie. 2007. Pendekatan mutakhir kelasi besi pada thalasemia. *Sari Pediatri.* 8(4):78-84.
- Grow, K., M. Vashist, P. Abrol, S. Sharma, R. Yadav. 2014. Beta thalassemia in india: current status and the challenges ahead. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 6(4): 28-33.
- Hoffbrand, A.V., D. Catovsky, dan E.G.D. Tuddenham. 2005. *Postgraduate Hematology 5<sup>th</sup> ed.* Oxford: Blackwell Publishing.
- Hoffbrand A.V., dan P.A.H. Moss. 2005. *Kapita Selekta Hematologi.* Edisi 4. Jakarta: EGC.

- Hoffbrand, A.V., dan P.A.H. Moss. 2013. *Kapita Selekta Hematologi*. Jakarta: EGC.
- Ikram, N., K. Hassan, M. Younas, S. Amanat. 2004. Ferritin levels in patients of beta thalassaemia major. *International Journal of Pathology*. 2(2): 71-74.
- Ilimi, S., O. Hasanah, dan Bayhakki. 2015. Hubungan jenis kelamin dan domisili dengan pertumbuhan pada anak dengan thalasemia. *JOMPSIK*. 2(1): 1-7
- Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, dan Kasper. 2014. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ketiga belas. Jakarta: EGC.
- Isworo, A., D. Setiowati, dan A. Taufik. 2012. Kadar hemoglobin, status gizi, pola konsumsi makanan dan kualitas hidup pasien thalassemia. *Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nursing)*. 7(3)
- John, M.O. 2003. DNA diagnosis of hemoglobin mutations. *hemoglobin disorder molecular and protocols*. Humana Press Inc. Totowa. 82: 101-108.
- Kalpravidh, R. W., T. Tongjaide, S. Hatairaktham, R. Charoensakdi, N. Panichkul, dan N. Siritanaratkul. 2013. Glutathione redox system in  $\beta$ -thalassemia/hb e patients. *The Scientific World Journal*.
- Kartoyo, P., dan S.P. Purnamawati. 2003. Pengaruh penimbunan besi terhadap hati pada thalassemia. *Sari Pediatri*. 5(1): 34-38.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. Skrining Penting untuk Cegah Thalassemia. <http://www.depkes.go.id/article/view/17050900002/skrining-penting-untuk-cegah-thalassemia.html>. [Diakses pada 14 Agustus 2017].
- Lang, C.A., B.J. Mills, W. Mastropaolo, dan M.C. Liu. Blood glutathione decreases in chronic disease. *J Lab Clin Med*. 135(5): 4.
- Lazuana, T. 2015. Karakteristik Penderita Thalassemia yang Dirawat Inap di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2011 - April 2014. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 27 Juni 2017].
- 
- Lucarelli, G., A. Isgrò, P. Sodani, dan J. Gaziev. (2012). Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2(5).
- Made, A. Dan A. Ketut. 2011. Profil pertumbuhan, hemoglobin pre-transfusi, kadar feritin, dan usia tulang anak pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri*. 13(4): 1-6.

- McKenzie S.B. 2010. *Clinical laboratory hematology*, 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Pearson
- Mishra, A. K. dan A. Tiwari. 2013. Iron overload in beta thalassemia major and intermedia patients. *Journal of Clinical Medicine*. 8(4): 328-332.
- Muanprasat, C., C. Wongborisuth, N. Pathomthongtaweetchai, S. Satitsri, dan S. Hongeng. 2013. Protection against oxidative stress in beta thalassemia/hemoglobin e erythrocytes by inhibitors of glutathione efflux transporters. *PLOS*. 8(1): 1-7.
- Mu'awanah. 2015. Gambaran Status Gizi Pasien Thalasemia di RSUP DR. Kariadi Semarang. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Neufeld, E. J. 2006. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood Journal*. 107(9): 3436-3441
- Nuryanti. 2013, Angka Kejadian B-Thalassemia Trait pada Mahasiswa yang Melakukan Pemeriksaan Kesehatan dengan Menggunakan Elektroforesis Kapiler di Rsup Haji Adam Malik Medan. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 25 Juni 2017].
- Ombuh, C., L. Rotty, dan S. Palar. Status Besi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Sedang Menjalani Hemodialisis di BLU Rsu. Prof. Dr. R.D Kandou Manado. <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=107464&val=1001>. [Diakses pada 12 Agustus 2017].
- Origa, R. 2000. *Beta-Thalassemia*. Cagliari: Gene Review.
- Pandey, K. B. dan S. I. Rizvi. 2010. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 3(1): 2-12.
- Panggabean, F. 2014. Perbandingan Kadar Serum Feritin Pada Pendonor Reguler Dengan Bukan Pendonor. <http://repository.usu.ac.id> [Diakses pada 25 Juni 2017].
- Permono, B., dan I.D.G. Ugrasena. 2006. *Buku Ajar Hematologi-onkologi Anak*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- 
- Porter, J. B., M. S. Elalfy, A. T. Taher, Y. Aydinok, L. L. Chan. S. Lee, P. Sutcharitchan, D. Habr, N. Martin, dan A. El-Beshlawy. 2012. Efficacy and safety of deferasirox at low and high iron burdens: results from the

- EPIC magnetic resonance imaging substudy. *Annals of Hematology*. 92(2): 211-219.
- Potts, J. dan B.L. Mandelco. 2007. *Pediatric nursing: Caring for children and their families (2nded)*. New York: Thomson Cooperatio.
- Prabhu, R., V. Prabhu, dan R.S. Prabhu. 2009. Iron overload in beta thalassemia. *J. Biosci Tech*. 1 (1): 20-31.
- Priantoro, D., C. Tanto, dan H.A. Sjakti. 2014. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi keempat. Jilid I. Jakarta: Media Aesculapius.
- Priyantiningih, D.R. 2010. Pengaruh deferasirox terhadap kadar t4 dan tsh pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor dengan feritin yang tinggi. *Disertasi*. Semarang: Universitas Diponegoro Semarang.
- Rahayu, H. 2012. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Performa Sekolah pada Anak dengan Thalasemia yang Menjalani Transfusi di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. *Tesis*. Depok: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia.
- Recht, M. dan H. Pearson. 1999. *Oski's Pediatrics : Principles and Practic*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Rejeki, D. S. S., N. Nurhayati, dan Supriyanto, dan E. Kartikasari. 2012. Studi epidemiologi deskriptif talasemia. *Artikel Peneletian UNSOED*.
- Regar, J. 2009. Aspek genetik talasemia. *Jurnal Biomedik*.1(3): 151-158.
- Ritesh, S. 2010. Oral iron chelators: a new aveneu for the management of thalassemia major. *Jurnal of Current Pharmaceutical Research*.1
- Rund, D. dan E. Rachmilewitz. 2005. Beta-thalassemia. *New England Journal Medicine*. 353(11): 1135-46.
- Saftri, R., J. Ernawanty, dan D. Karim. 2015. hubungan kepatuhan tranfusi dan konsumsi kelasi besi terhadap pertumbuhan anak dengan thalasemia. *Jurnal Online Mahasiswa Universitas Riau*. 2(2).
- 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.
- Souza, A. 2005. Iron metabolism. *Einstein*. 3(2): 123-126.

- Subandrate, S. 2015. Kadar glutation (gsh) darah karyawan spbu di kota Palembang. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*. 2(3).
- Suman, L., A. Sanadhya, P. Meena, dan S. Goya. 2016. correlation of liver enzymes with serum ferritin levels in  $\beta$ -thalassemia major. *International Journal of Research in Medical Sciences*.4(8):3271-3274.
- Suryohudoyo, P. 2000. *Kapita Selektta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Thalassaemia International Federation. 2000. *TIF Guideline*. Nicosia: TIF.
- Voskou, S., M. Aslan, P. Fanis, M. Phylactides, dan M. Kleanthous. 2015. Oxidative stress in  $\beta$ -thalassaemia and sicklecell disease. *Elsevier*. 6: 226-239.
- WHO. (2012). The Global Burden of Disease Update. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). [Diakses pada 14 Agustus 2017].
- Wickrema A. dan B. Kee. 2009. Molecular basis of hematopoiesis. *Springer Science New York*.
- Wu, G., Y. Fang, Y. Sheng, J. Lupton, dan N. Turner. 2004. Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of Nutrition*.
- Yunanda, Y. 2008. Talasemia. <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/2063/08E00848.pdf?sequence=1> [Diakses pada 18 September 2017].

Lampiran 3.1 Lembar Persetujuan Etik (*Ethical Clearance*)

KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :  
fk\_unej@telkom.net

**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK***ETHICAL APPROVA*

Nomor : 1.160 /H25.1.11/KE/2017

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

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

**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR *GLUTATION* (GSH) PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR DI RSD dr. SOEBANDI JEMBER.**

Nama Peneliti Utama : Amalia Nur Zahra  
*Name of the principal investigator*

NIM : 142010101041

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
*Name of institution*

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

Jember, 19 Oktober 2017  
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rini Riyanti, Sp.PK

**Tanggapan Anggota Komisi Etik**

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

- Penelitian ini menggunakan sampel (responden) anak-anak, harus dijelaskan dg baik kepada orang tua.
- Pengambilan sampel darah dibarengkan dg pengambilan darah yang dilakukan untuk kebutuhan pemeriksaan rutin, sehingga menyakiti darah lebih dari 1x.

Mengetahui  
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 16 Oktober 2017  
Reviewer



dr. Cholis Abrori, M.Kes, M.Pd.Ked

Lampiran 3.2 Surat Keterangan Telah Melakukan Perijinan Penelitian di RSD dr.  
Soebandi Jember.



**PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER**  
**RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI JEMBER**  
Jl. Dr. Soebandi 124 Telp. (0331) 48744 – 422404 Fax. (0331) 487564  
**JEMBER**



Jember, 27 Oktober 2017

Nomor : 423.4/NO.23/610/2017  
Sifat : Penting  
Perihal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada :  
Yth. Dekan Fakultas kedokteran  
Universitas Jember  
Jln. Kalimantan No.37  
Di

J E M B E R

Menindak lanjuti surat permohonan saudara Nomor :  
2008/UN25.1.11/LT/2017 tanggal 17 Oktober 2017 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 : **Amalia Nur Zahra**  
NIM : 142010101041  
Fakultas/Prodi : Kedokteran Universitas Jember  
Judul Penelitian : Hubungan antara kadar feritin dengan kadar glutathion  
(GSH) pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr.  
Soebandi Jember

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan  
Bidang Diklat.

Demikian untuk diketahui, atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.

Plt. Direktur



**drg. Budi Sumarsetyo, Sp.BM**  
NIP. 19570930 198303 1 005

Tembusan Yth:

1. Wadir. Pelayanan
2. Wadir Umum & Keuangan
3. Kabid./Kabag./Ka. SM terkait
4. Ka. Instalasi terkait
5. Ka. Ru. terkait
6. Arsip

Lampiran 3.3 Lembar Persetujuan (*Informed Consent*)

**LEMBAR PERSETUJUAN**  
***INFORMED CONSENT***

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

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

Menyatakan bahwa:

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

Jember,.....

Saksi

Yang membuat pernyataan

( )

( )

Lampiran 4.1 Lembar Observasi Pasien

Data Pasien Anak Talasemia Beta Mayor RSD dr. Soebandi Jember

**Tanggal :** ..... **NO RM :** .....

**Nama Pasien** : .....  
**Nama Wali** : .....  
**Jenis Kelamin** : Laki-Laki / Perempuan **Jumlah Saudara** : .....  
**TTL** : .....  
**Usia** : .....  
**Alamat** : .....  
**Agama** : .....  
**Suku** : .....  
**Terdiagnosis** : .....

Pem. Fisik	BBI : kg	TB : cm
	BBS : kg	SG :
TTV	HR : x/menit	RR : x/menit
	T : °C	
Keluhan utama		
Thoraks		
Abdomen		
Ekstremitas		

**Terapi** : .....  
**Transfusi** : .....

<b>Hb</b>		12-16 g/dl
<b>Trombosit</b>		150-450 10 <sup>9</sup> /l
<b>Leukosit</b>		4.5-13.5 10 <sup>9</sup> /l
<b>Hct</b>		36-46 %
<b>Diff Count</b>		(Eos/Bas/Stab/Seg/Lim/Mono : 0-4/0-1/3-5/54-62/25-33/2-6
<b>Feritin</b>	Awal : Akhir :	<b>L</b> : 30 – 400 ng/ml <b>P</b> : 13 – 150 ng/ml
<b>GSH</b>		2-20 µmol/L

Catatan : .....

Lampiran 4.2 Buku Jadwal Transfusi Pasien Talasemia



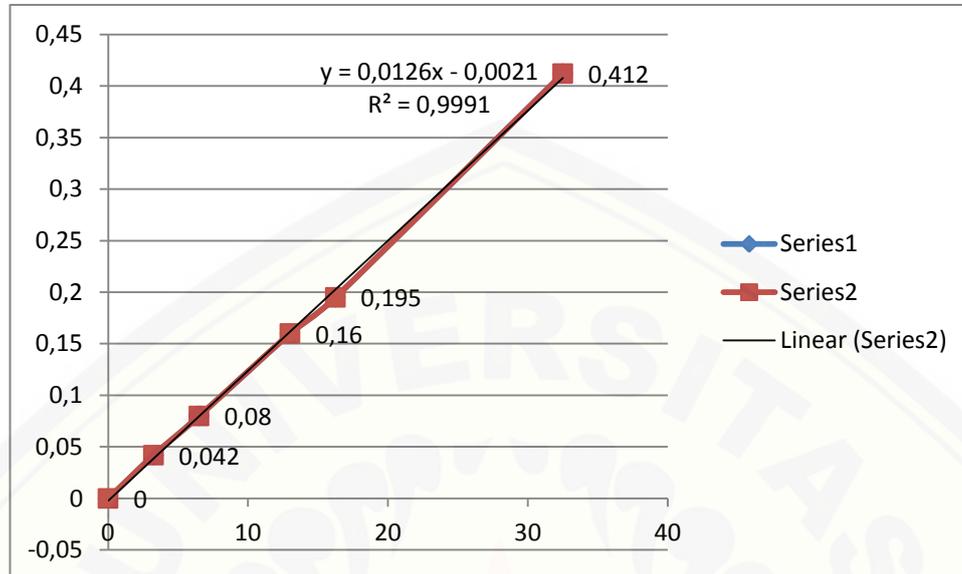
**BUKU JADWAL  
TRANSFUSI  
PASIEN THALASSEMIA**

**RSUD. dr. SOEBANDI  
JEMBER**

Nama :   
 Jenis Kelamin : Laki-laki  
 TTL : Jember, 02-05-1989  
 Alamat : Taman Rej - Jember  
 Telp. : 081

Tgl / Th / Bln	JML KANTONG (KODE)	REAKSI TRANSFUSI	TTD
23/4/12	K2734160	Tdk ada reaksi	
29/4/12	K4734622A	Tdk ada reaksi	
3/5/12	T2292786	Menggigit	
4/7/12	T1293056	Telle ada reaksi	
28/9/12	C3063738	Tdk ada reaksi	
22/9/12	C1062896		
23/9/12	C5063002	Tdk ada reaksi	
19/12/12	A10K5131	Tidak adekasi	
19/12/12	A10K3438		
20/2/12	68976246		
22/2/13	67289549	Tidak adekasi	
13/2/13	67257776		
12/2/13	67259538		
09/2/13	68279253		
27/2/13	68279271		
17/06/13	484x6217		
18/06/13	48754135		
19/06/13	689C0057		
20/06/13	48752809		
24/08/13	6941282	Tidak adekasi	
27/08/13	694P741		
28/8/13	69412297		
28/9/13	48753891		
25/9/13	48754135		
28/10/13	K0004011		
29/10/13	K0004424		
23/12/13	K0003946		

Lampiran 4.3 Kurva Standar GSH



Keterangan :

X : Konsentrasi ( $\mu\text{mol/L}$ )

Y : Absorbansi

Persamaan kurva :

$$y = 0,0126x - 0,0021$$

Lampiran 4.4 Data Absorbansi GSH

No.	Nama	Usia	Jenis Kelamin	Absorbansi GSH	GSH $\mu\text{mol/L}$
1.	NA	4 tahun	P	0,177	14,21
2.	MA	7 tahun	L	0,164	13,18
3.	MN	9 tahun	L	0,162	13,02
4.	FI	17 tahun	L	0,157	12,62
5.	SW	10 tahun	L	0,151	12,15
6.	MR	8 tahun	L	0,142	11,43
7.	AS	18 tahun	L	0,140	11,27
8.	RL	6 tahun	P	0,136	10,96
9.	KA	13 tahun	P	0,129	10,4
10.	DR	17 tahun	L	0,123	9,93
11.	RS	10 tahun	P	0,119	9,61
12.	AT	17 tahun	L	0,104	8,42
13.	AH	6 tahun	L	0,095	7,71
14.	MF	11 tahun	L	0,087	7,07
15.	FC	9 tahun	P	0,059	4,85

## Lampiran 4.5 Hasil Penelitian

Data Pasien Talasemia Beta Mayor pada Bulan Oktober-November 2017 di SMF

IKA RSD dr. Soebandi Jember

No.	Bulan	Nama	Usia	Jenis Kelamin	Kadar Feritin ng/mL	GSH $\mu$ mol/L
1.	OKTOBER	NA	4 tahun	P	873,9	14,21
2.	NOVEMBER	MA	7 tahun	L	1401	13,18
3.	OKTOBER	MN	9 tahun	L	1423	13,02
4.	OKTOBER	FI	17 tahun	L	1.438	12,62
5.	NOVEMBER	SW	10 tahun	L	1561	12,15
6.	NOVEMBER	MR	8 tahun	L	2428	11,43
7.	NOVEMBER	AS	18 tahun	L	2737	11,27
8.	NOVEMBER	RL	6 tahun	P	2807	10,96
9.	NOVEMBER	KA	13 tahun	P	3000	10,4
10.	NOVEMBER	DR	17 tahun	L	3041	9,93
11.	NOVEMBER	RS	10 tahun	P	3299	9,61
12.	NOVEMBER	AT	17 tahun	L	3411	8,42
13.	OKTOBER	AH	6 tahun	L	3632	7,71
14.	NOVEMBER	MF	11 tahun	L	4861	7,07
15.	NOVEMBER	FC	9 tahun	P	17194	4,85
<b>Mean</b>					3540,4600	10,4553
<b>Std. Deviation</b>					3925,36738	2,57846

## Lampiran 4.6 Hasil Uji Normalitas Data

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Feritin	15	100,0%	0	0,0%	15	100,0%

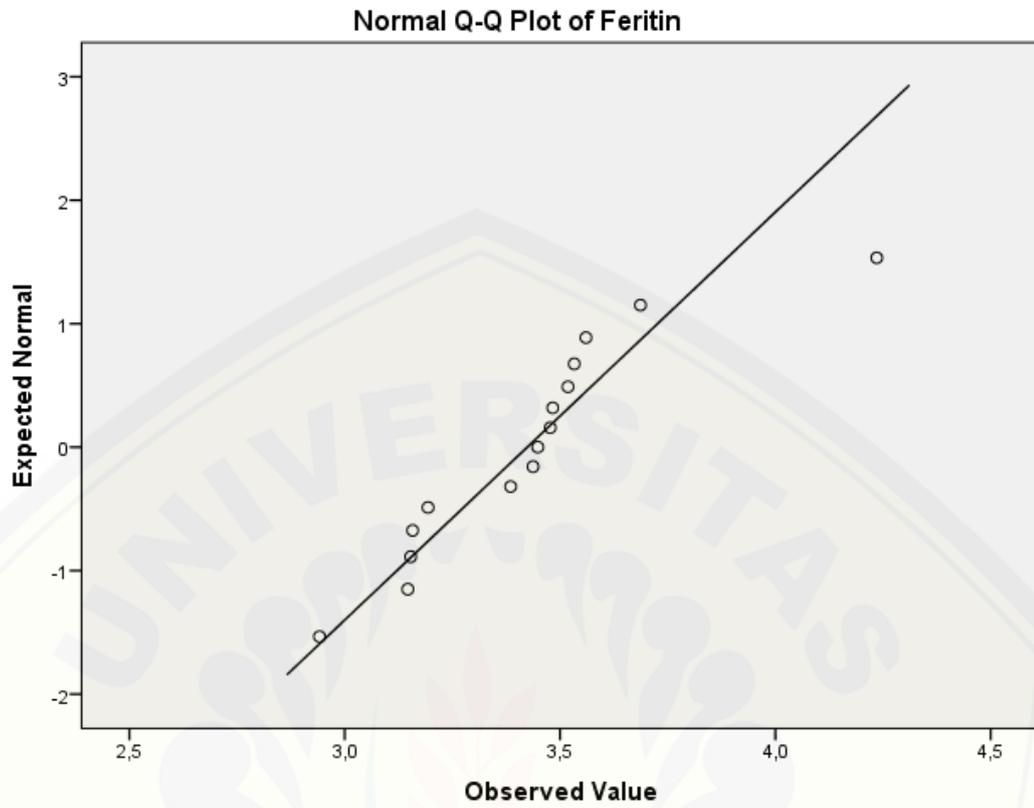
## Descriptives

		Statistic	Std. Error
Feritin	Mean	3,4238	,07815
	95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	3,2562	
	Upper Bound	3,5914	
	5% Trimmed Mean	3,4055	
	Median	3,4482	
	Variance	,092	
	Std. Deviation	,30267	
	Minimum	2,94	
	Maximum	4,24	
	Range	1,29	
	Interquartile Range	,38	
	Skewness	1,110	,580
	Kurtosis	2,941	1,121

## Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Feritin	,193	15	,138	,895	15	,080

a. Lilliefors Significance Correction



## Lampiran 4.7 Distribusi Normalitas GSH

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GSH	15	100,0%	0	0,0%	15	100,0%

## Descriptives

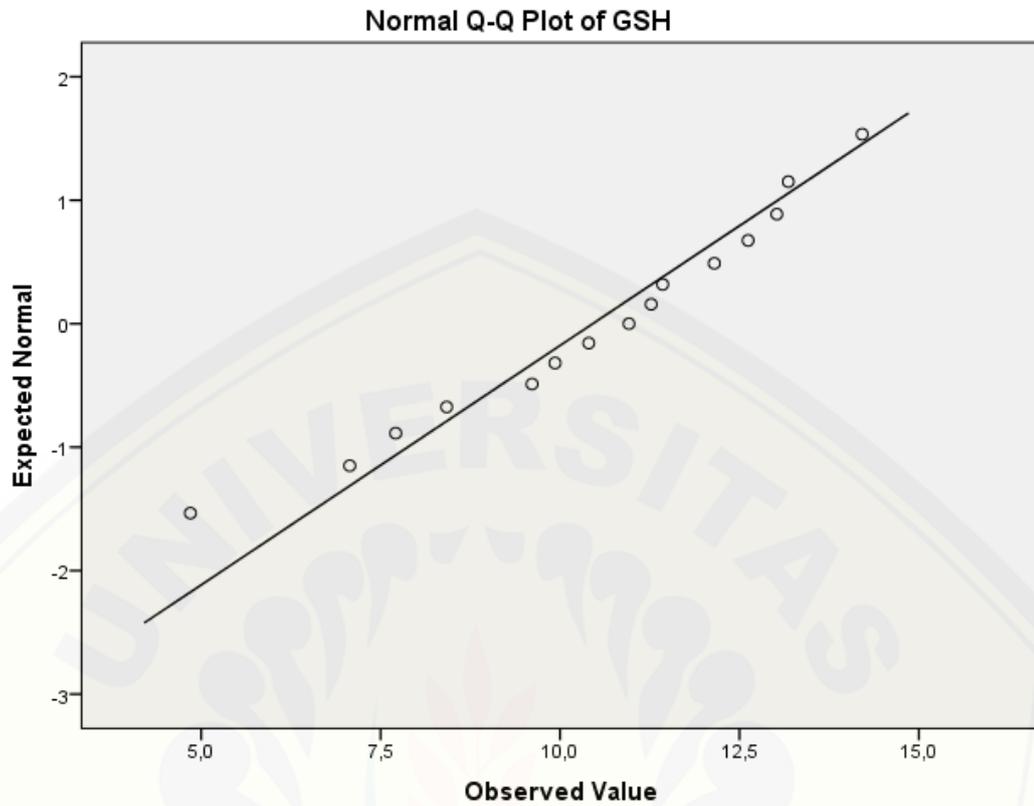
		Statistic	Std. Error
GSH	Mean	10,4553	,66575
	95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	9,0274	
	Upper Bound	11,8832	
	5% Trimmed Mean	10,5581	
	Median	10,9600	
	Variance	6,648	
	Std. Deviation	2,57846	
	Minimum	4,85	
	Maximum	14,21	
	Range	9,36	
	Interquartile Range	4,20	
	Skewness	-,664	,580
	Kurtosis	,014	1,121

## Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
GSH	,111	15	,200*	,963	15	,743

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

a. Lilliefors Significance Correction



Lampiran 4.8 Hasil Analisis Uji Korelasi *Pearson* Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar GSH

Correlations

		Feritin	GSH
Feritin	Pearson Correlation	1	-,951**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	15	15
GSH	Pearson Correlation	-,951**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	15	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Lampiran 4.9 Dokumentasi Penelitian

