



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR  
MALONDIALDEHYDE (MDA) PADA PASIEN TALASEMIA  
 $\beta$  MAYOR DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER**

**SKRIPSI**

Oleh

**Trinita Diyah Permatasari  
NIM 142010101068**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR  
MALONDIALDEHYDE (MDA) PADA PASIEN TALASEMIA  
β MAYOR DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER**

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Trinita Diyah Permatasari**  
**142010101068**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS JEMBER**  
**2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT, dengan segala rahmat dan karunia-Nya yang tak pernah henti membuat saya bersyukur akan nikmat iman dan Islam yang telah menjadi penerang dan pedoman dalam proses belajar selama ini beserta Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi tauladan bagi saya;
2. Orang tua tersayang, Ayahanda Suwarno, Ibunda Sumsul Wanny Jakartie, Kakak saya Robert Sulino Saputro dan Ahmad Dwicahyo Prabowo, yang telah memberikan dukungan doa, semangat, bimbingan, kasih sayang, dan telah membesarkan mimpi-mimpi saya;
3. Guru-guru saya dari masa taman kanak-kanak hingga kuliah, karena ilmu yang diajarkan membuat saya menjadi pribadi yang bertaqwa dan berakhlak;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas kesempatan belajar dan menjadi bagian keluarga besar di dalamnya.

**MOTO**

Dan janganlah kamu merasa lemah, dan jangan pula bersedih hati, sebab kamu paling tinggi derajatnya, jika kamu orang yang beriman.  
(terjemahan Surat *Ali Imran* ayat 139)<sup>\*)</sup>



---

<sup>\*)</sup>Departemen Agama Republik Indonesia. 2006. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Jakarta: Maghfirah Pustaka

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Trinita Diyah Permatasari

NIM : 142010101068

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi 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, 28 November 2017  
Yang menyatakan,

Trinita Diyah Permatasari  
NIM 142010101068

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN DENGAN KADAR  
MALONDIALDEHYDE (MDA) PADA PASIEN TALASEMIA  
 $\beta$  MAYOR DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER**

Oleh

**Trinita Diyah Permatasari  
142010101068**

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing II : dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed.

**PENGESAHAN**

Skripsi yang berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi Jember” telah diuji disahkan pada:

hari,tanggal : Kamis, 7 Desember 2017

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I

dr. M. Ali Shodikin, M.Kes., Sp.A  
NIP 19770625 200501 1 002

dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked.  
NIP 19710521 199803 1 003

Anggota II,

Anggota III,

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

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed.  
NIP 19821211 200812 2 002

Mengesahkan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

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



## RINGKASAN

**Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi Jember;** Trinita Diyah Permatasari, 142010101068; 2017; 68 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Talasemia adalah suatu kelainan darah hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif. Talasemia terjadi karena penurunan sintesis salah satu atau lebih rantai globin ( $\alpha$  dan  $\beta$ ) yang membentuk molekul hemoglobin manusia sehingga menyebabkan anemia hemolitik dan gangguan eritropoiesis. Talasemia menjadi permasalahan kesehatan di dunia termasuk Indonesia. Talasemia  $\beta$  mayor adalah salah satu bentuk talasemia yang membutuhkan pengobatan suportif yaitu transfusi darah selama hidupnya untuk menekan aktivitas eritropoiesis inefektif serta mencegah terjadinya gangguan pertumbuhan. Transfusi darah berulang mengakibatkan penumpukan besi pada tubuh. Feritin merupakan protein penyimpan besi yang utama dan kadarnya akan meningkat saat tubuh kelebihan cadangan besi. Besi bebas pada pasien talasemia  $\beta$  mayor akan mengkatalisasi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) melalui reaksi Fenton saat kapasitas penyimpanan besi telah habis. ROS sangat reaktif serta menyebabkan peroksidasi lipid, denaturasi protein, dan kerusakan DNA. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk akhir peroksidasi lipid yang digunakan sebagai biomarker untuk menggambarkan derajat stres oksidatif pada pasien talasemia  $\beta$  mayor. Oleh karena itu, penulis melaksanakan penelitian yang berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi Jember”. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar feritin dengan kadar MDA pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional. Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak (IKA) dan Laboratorium Patologi Klinik



RSD dr. Soebandi Jember serta Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada Oktober-November 2017. Sampel penelitian berjumlah 15 orang berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Peneliti menggunakan data primer melalui pengukuran kadar feritin dan kadar MDA serta data sekunder yang didapatkan dari rekam medis dan buku jadwal transfusi pasien. Untuk mengetahui distribusi data menggunakan uji normalitas data *Shapiro-Wilk*. Analisis data menggunakan uji korelasi *Pearson* dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$ . *Software* yang digunakan adalah program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0*.

Karakteristik sampel dalam penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, status gizi, suku, kadar Hb pretransfusi, pemeriksaan abdomen, total transfusi darah, terapi kelasi, kadar feritin, dan kadar MDA. Setelah dilakukan uji korelasi *Pearson* diketahui hubungan antara kadar feritin dengan kadar MDA diperoleh *p-value* 0,001 serta nilai *r* sebesar 0,786 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar MDA dengan korelasi yang kuat pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi Jember”. Skripsi ini diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

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

1. dr. Enny Suswati, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dosen Pembimbing Utama dr. Rini Riyanti, Sp.PK dan Dosen Pembimbing Anggota dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed. yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
3. Direktur, Kepala SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA), dan Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember yang telah memberikan ijin penelitian;
4. Dosen Penguji I dr. M. Ali Shodikin, M.Kes., Sp.A dan Dosen Penguji II dr. Cholis Abrori, M.Kes.,M.Pd.Ked. yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran untuk skripsi ini;
5. Dosen Pembimbing Akademik dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed. yang telah memberikan bimbingan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Kedua orang tua saya, Ayahanda Suwarno dan Ibunda Sumsul Wanny Jakartie yang selalu memotivasi, mendoakan, dan membimbing saya ke arah yang lebih baik;
7. Kakak-kakak saya tercinta, Robert Sulino Saputro, Irene Silvia Permata, dan Ahmad Dwicahyo Prabowo yang selalu memberikan nasehat dan motivasi;
8. Teman seperjuangan saya Amalia Nur Zahra yang setia memberi bantuan pikiran dan semangat;

9. Teman-teman angkatan 2014 yang telah menuliskan berbagai catatan tak terlupakan dalam kesejawatan ini;
10. Seluruh keluarga besar TBM Vertex yang telah menjadi rumah dan keluarga semoga tetap jaya;
11. Ibu Wahyu, selaku Ketua Perhimpunan Orang Tua Penderita Talasemia Indonesia (POPTI) di Jember, Bapak Arkan, orang tua atau wali pasien talasemia, beserta adik-adik talasemia, mereka yang telah menjadi inspirasi dan motivasi untuk tetap semangat dan tidak mengeluh dalam hal apapun;
12. Sahabat-sahabat saya, Destian Cahya Putra, Nihayah Lukman, Shofi Iqda, Dita Puspita, Mega Citra, Rifqia Zahara, Aprilia Tiyan, Yuli Lusiana, Ain Yuanita, dan Nourma Sabila yang memotivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini;
13. Sahabat-sahabat saya, Insan Amalia, Riska Aprilia, Dyandra Permatasari, Vega Desiana, Ika Widia, dan Sheila Ade yang telah memberikan semangat dan motivasi;
14. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebut satu per satu, terima kasih atas bantuannya.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca.

Jember, November 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Talasemia</b> .....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Patofisiologi.....	7
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	8
2.1.5 Diagnosis.....	9
2.1.6 Penatalaksanaan.....	11
2.1.7 Pencegahan.....	15
2.1.8 Komplikasi.....	17
<b>2.2 Metabolisme Zat Besi</b> .....	18
<b>2.3 Feritin</b> .....	19
<b>2.4 Stres Oksidatif</b> .....	21
<b>2.5 Malondialdehyde (MDA)</b> .....	22
<b>2.6 Hubungan Penimbunan Besi dengan Stres Oksidatif</b> .....	23
<b>2.7 Kerangka Konseptual</b> .....	25
<b>2.8 Hipotesis Penelitian</b> .....	26
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	27
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	27
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	27
<b>3.3 Populasi dan Sampel Penelitian</b> .....	27
3.3.1 Populasi.....	27
3.3.2 Sampel.....	27

3.3.3	Besar Sampel.....	28
3.3.4	Teknik Pengambilan Sampel .....	28
<b>3.4</b>	<b>Jenis dan Sumber Data.....</b>	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>Variabel Penelitian .....</b>	<b>29</b>
3.5.1	Variabel Dependen.....	29
3.5.2	Variabel Independen .....	29
<b>3.6</b>	<b>Definisi Operasional .....</b>	<b>29</b>
3.6.1	Talasemia $\beta$ Mayor.....	29
3.6.2	Kadar Feritin .....	30
3.6.3	Kadar MDA.....	30
<b>3.7</b>	<b>Instrumen Penelitian .....</b>	<b>30</b>
3.7.1	Rekam Medis dan Buku Jadwal Transfusi Pasien .....	30
3.7.2	Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin.....	31
3.7.3	Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar MDA .....	31
<b>3.8</b>	<b>Prosedur Penelitian.....</b>	<b>32</b>
3.8.1	Uji Kelayakan .....	32
3.8.2	Perizinan.....	32
3.8.3	<i>Informed Consent</i> .....	32
3.8.4	Pengambilan Data .....	32
<b>3.9</b>	<b>Analisis Data.....</b>	<b>34</b>
<b>3.10</b>	<b>Alur Penelitian .....</b>	<b>35</b>
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Hasil Penelitian.....</b>	<b>36</b>
4.1.1	Karakteristik Sampel.....	36
4.1.2	Hasil Pemeriksaan Feritin dan MDA.....	38
<b>4.2</b>	<b>Analisis Data.....</b>	<b>39</b>
4.2.1	Uji Normalitas.....	39
4.2.1	Uji Hipotesis .....	40
<b>4.3</b>	<b>Pembahasan.....</b>	<b>40</b>
4.3.1	Karakteristik Sampel.....	40
4.3.2	Hubungan Kadar Feritin dengan Kadar MDA.....	44
<b>BAB 5.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1</b>	<b>Kesimpulan.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2</b>	<b>Saran .....</b>	<b>47</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>48</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>54</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Makanan yang harus dihindari oleh pasien talasemia.....	15
4.1 Karakteristik umum pasien talasemia $\beta$ mayor di RSD dr. Soebandi Jember .....	37
4.2 Karakteristik menurut kadar feritin dan kadar MDA pasien talasemia $\beta$ mayor di RSD dr. Soebandi Jember.....	38
4.3 Hasil pemeriksaan laboratorium pasien talasemia $\beta$ mayor di RSD dr. Soebandi Jember .....	39
4.4 Hasil uji normalitas data .....	39



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Distribusi dan frekuensi <i>carrier</i> talasemia $\beta$ di Indonesia .....	6
2.2 Skema penurunan gen talasemia menurut Hukum Mendel .....	8
2.3 Manifestasi klinis pasien talasemia $\beta$ mayor .....	9
2.4 Hapusan darah tepi pasien talasemia $\beta$ mayor .....	10
2.5 Algoritma pendekatan diagnosis talasemia.....	11
2.6 Absorpsi zat besi .....	19
2.7 Tiga fase berantai reaksi peroksidasi lipid.....	23
2.8 Mekanisme patologi <i>iron overload</i> .....	24
2.9 Reaksi Fenton.....	24
3.1 Skema alur penelitian.....	35
4.1 Grafik uji korelasi kadar feritin dengan kadar MDA.....	40



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Lembar persetujuan etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	54
3.2 Surat keterangan telah melakukan perijinan penelitian di RSD dr. Soebandi Jember .....	56
3.3 Lembar persetujuan ( <i>Informed Consent</i> ) .....	57
3.4 Lembar observasi pasien.....	58
3.5 Buku jadwal transfusi pasien talasemia .....	59
4.1 Kurva standar MDA.....	60
4.2 Data kadar MDA .....	61
4.3 Hasil penelitian .....	62
4.4 Hasil uji normalitas data .....	63
4.5 Hasil analisis uji korelasi <i>Pearson</i> kadar feritin dengan kadar MDA.....	67
4.6 Dokumentasi pengukuran kadar MDA .....	68

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Talasemia adalah suatu kelainan darah hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif. Talasemia terjadi karena penurunan sintesis salah satu atau lebih rantai globin ( $\alpha$  dan  $\beta$ ) yang membentuk molekul hemoglobin manusia sehingga menyebabkan anemia hemolitik dan gangguan eritropoiesis (Muncie *et al.*, 2009; Hoffbrand dan Moss, 2013).

Talasemia endemik di 66% dari 229 negara termasuk diantaranya yaitu Indonesia. Terdapat 332.000 lebih kelahiran setiap tahun dengan gangguan hemoglobin, dari jumlah tersebut sebanyak 56.000 bayi diantaranya mengalami talasemia mayor (Modell dan Darlison, 2008). Berdasarkan data yang diambil pada tahun 2009 oleh *World Health Organization* (WHO), didapatkan 250 juta penduduk dunia (4,5%) merupakan *carrier* genetik talasemia, dengan 80-90 juta diantaranya membawa genetik talasemia  $\beta$ . Separuh dari *carrier* tersebut berasal dari Asia Tenggara (Colah *et al.*, 2010). Prevalensi *carrier* talasemia di Indonesia mencapai 3-5%, bahkan di beberapa daerah mencapai 10%, artinya 3-5 dari 100 orang adalah *carrier* talasemia. Dengan angka *carrier* talasemia sebesar 5%, angka kelahiran sebesar 20%, dan jumlah penduduk sebesar 200 juta orang, diperkirakan akan lahir 2.500 bayi talasemia mayor per tahun (Wahidiat, 2006). Bersumber dari data Yayasan Talasemia Indonesia dan Perhimpunan Orangtua Pasien Talasemia Indonesia telah diketahui di Indonesia jumlah kasus talasemia terus meningkat sejak 2011 hingga 2015. Pada tahun 2011 kasus talasemia berjumlah 4.431 kasus sedangkan pada tahun 2015 diketahui mencapai 7.029 kasus. Persentase penambahan jumlah kasus sebesar 58,63% jauh lebih tinggi dibandingkan dengan persentase penambahan jumlah penduduk sebesar 5,57% sejak 2011 sampai dengan 2015 (Badan Pusat Statistik, 2017; Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Talasemia  $\beta$  terjadi akibat penurunan sintesis rantai globin  $\beta$ . Berdasarkan manifestasi klinis, talasemia  $\beta$  diklasifikasikan menjadi talasemia  $\beta$  mayor, talasemia  $\beta$  intermedia, dan talasemia  $\beta$  minor (*carrier* talasemia  $\beta$ ). Pasien

talasemia  $\beta$  mayor mengalami anemia berat sehingga membutuhkan transfusi darah rutin, sedangkan pasien talasemia  $\beta$  intermedia mengalami anemia sedang dan jarang membutuhkan transfusi darah (Galanello dan Origa, 2010). *Carrier* talasemia  $\beta$  umumnya tidak mengalami gejala, hanya pada beberapa kasus dapat terjadi anemia ringan (Origa, 2016). Pada pasien talasemia  $\beta$  mayor, gejala-gejala seperti anemia berat, hepatosplenomegali, dan gangguan pertumbuhan biasanya muncul pada tahun pertama kehidupan, ketika perubahan HbF menjadi HbA telah selesai (Higgs *et al.*, 2012).

Pasien talasemia  $\beta$  mayor membutuhkan transfusi darah secara rutin sepanjang hidup. Terapi transfusi darah yang direkomendasikan untuk pasien talasemia  $\beta$  mayor yaitu transfusi darah rutin setiap dua sampai lima minggu sekali untuk mempertahankan kadar hemoglobin di atas 9-10,5 gr/dL. Kadar hemoglobin tersebut dipertahankan dengan tujuan untuk menekan aktivitas eritropoiesis inefektif pada sumsum tulang serta mencegah terjadinya gangguan pertumbuhan. Namun, transfusi darah berulang dapat mengakibatkan kelebihan besi (*iron overload*), karena terjadi akumulasi besi secara terus-menerus sedangkan kemampuan tubuh untuk mengekskresikan besi sangat terbatas. Selain itu, kelebihan besi yang dialami oleh pasien talasemia  $\beta$  mayor juga disebabkan oleh peningkatan penyerapan besi pada saluran cerna akibat eritropoiesis yang tidak efektif. Kelebihan besi yang terakumulasi bersifat toksik untuk jaringan, dapat menyebabkan gagal jantung, sirosis, gangguan pertumbuhan, dan kelainan endokrin. Selain terapi transfusi berulang, pasien talasemia  $\beta$  mayor juga memerlukan terapi kelasi besi untuk mengurangi kelebihan besi. Terapi ini dilakukan dengan cara mengekskresikan besi melalui urin ataupun feses menggunakan *chelating agents* (Capellini *et al.*, 2014).

Feritin merupakan protein penyimpan besi yang utama, ditemukan pada hepar, limpa, sumsum tulang, dan dalam kadar rendah pada darah yang disebut feritin serum. Pada keadaan kelebihan besi dan inflamasi, kadar feritin akan meningkat karena feritin juga termasuk protein fase akut (Torti dan Torti, 2002). Pemeriksaan feritin serum merupakan salah satu pemeriksaan yang sering dilakukan untuk mengukur jumlah simpanan besi pada pasien talasemia yang

menjalani terapi transfusi. Kadar feritin pada pasien talasemia  $\beta$  mayor yang menerima terapi transfusi darah berulang dan terapi kelasi besi diharapkan kurang dari 1500 ng/dL (Angulo *et al.*, 2008).

Ketika kapasitas penyimpanan besi telah habis, besi bebas (*free iron*) pada pasien talasemia  $\beta$  mayor akan mengkatalisasi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang sangat berbahaya seperti radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) yang berasal dari hidrogen peroksida melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil sangat reaktif, dengan reaksi awal yaitu peroksidasi komponen lipid, denaturasi protein, dan kemudian terjadi kerusakan DNA (Prabhu *et al.*, 2009). Pasien talasemia  $\beta$  mengalami peningkatan produk peroksidasi lipid yang disebabkan oleh stres oksidatif. Tetapi sebaliknya, stres oksidatif mengakibatkan penurunan zat antioksidan (Rasool *et al.*, 2016). Jika produksi ROS melebihi kapasitas antioksidan, maka stres oksidatif akan terjadi. Reaktivitas ROS mengakibatkan struktur molekul penyusun DNA dan membran sel yang terdiri atas kolesterol, fosfolipid, dan glikolipid sangat peka terhadap radikal hidroksil sehingga akan terjadi kerusakan sel dan terbentuk banyak radikal asam lemak peroksi (Stoll, 2000). Stres oksidatif dapat menyebabkan pemendekan umur eritrosit, amenore primer atau sekunder, hipogonadisme, gagal jantung, kerusakan hepar, kelainan endokrin, serta mortalitas pada pasien talasemia (Mahdi, 2014).

Peristiwa peroksidasi lipid pada eritrosit mengakibatkan terjadinya hemolisis. Peristiwa ini akan menghasilkan senyawa *malondyaldehyde* (MDA) (Suryohudoyo, 2000). MDA merupakan suatu produk akhir peroksidasi lipid yang digunakan sebagai biomarker untuk menggambarkan derajat stres oksidatif (Aziz, 2009).

Kadar feritin pada pasien talasemia  $\beta$  mayor yang menjalani transfusi berulang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat dalam penelitian Sengsuk *et al.*, (2013). Penelitian lain yang dilakukan oleh Tiwari dan Mishra, (2013) yang meneliti *iron overload* pada pasien talasemia  $\beta$  mayor dan intermedia didapatkan hasil peningkatan kadar feritin pada pasien talasemia  $\beta$  mayor lebih tinggi dibandingkan pada pasien talasemia  $\beta$  intermedia. Berdasarkan hasil penelitian status oksidan dan antioksidan pada pasien talasemia  $\beta$  mayor

yang dilakukan oleh Chekir *et al.*, (2003) diketahui bahwa kadar *malondialdehyde* (MDA) pada pasien talasemia  $\beta$  mayor lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Hasil yang sama juga dikemukakan oleh Patne *et al.*, (2012) dalam penelitian yang serupa. Bertolak dari latar belakang tersebut, maka peneliti mengambil judul penelitian “Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi Jember”.

### 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara kadar feritin dengan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember?”

### 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan antara kadar feritin dengan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada beberapa pihak, antara lain:

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



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Talasemia

#### 2.1.1 Definisi

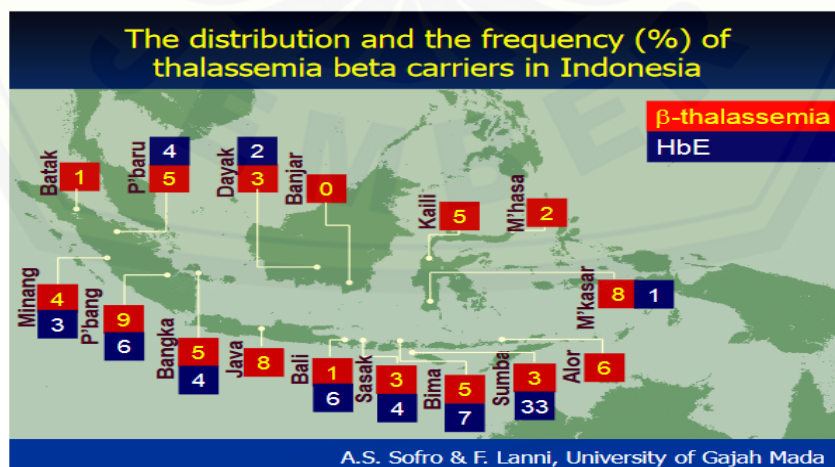
Talasemia berasal dari bahasa Yunani “*thalassa*” yang berarti laut dan “*haima*” yang berarti darah (Galanello dan Origa, 2010). Talasemia adalah suatu kelainan hereditas autosomal resesif yang disebabkan oleh gangguan sintesis dari satu atau lebih rantai hemoglobin. Talasemia pertama kali dijelaskan oleh Cooley (1925), yang ditemukan pada orang Amerika keturunan Italia. Kelainan darah ini akibat terjadi penurunan sintesis atau kemampuan produksi salah satu atau lebih rantai globin ( $\alpha$  dan  $\beta$ ) yang membentuk molekul hemoglobin (Hb) manusia (Hoffbrand dan Moss, 2013). Ketidakstabilan rantai globin menyebabkan hemolisis dan eritropoiesis yang tidak efektif (Choudary dan Bohra, 2015).

Talasemia  $\beta$  disebabkan oleh penurunan ( $\beta^1$ ) atau tidak adanya sintesis rantai globin  $\beta$  ( $\beta^0$ ), sehingga terjadi kelebihan rantai  $\alpha$ . Talasemia  $\beta$  terjadi akibat lebih dari 200 mutasi titik, selain itu dapat juga disebabkan oleh delesi dari gen globin  $\beta$  yang terletak pada kromosom 11. Talasemia  $\beta$  diklasifikasikan menjadi talasemia  $\beta$  mayor, talasemia  $\beta$  intermedia, dan talasemia  $\beta$  minor. Manifestasi klinis dari talasemia  $\beta$  mayor muncul pada usia antara 2 sampai dengan 24 bulan dengan anemia berat dan membutuhkan transfusi sel darah merah secara rutin seumur hidup (Galanello dan Origa, 2010). Nilai normal HbF pada anak 0,5-7,0 %, pada pemeriksaan elektroforesis Hb pada pasien talasemia  $\beta$  mayor akan didapatkan HbF yang meningkat sedangkan HbA tidak ada sama sekali atau menurun. Hapusan darah tepi menunjukkan adanya gambaran anemia tipe hipokrom mikrositik, poikilositosis, termasuk sel target, *tear drop cell*, mikrosferosit, dan eliptosit. Terdapat banyak sel eritrosit bernukleus, benda *Howell-Jolly*, dan eritrosit *stippled*. Nilai *Mean Corpuscular Volume* (MCV) menurun dengan kisaran 50-60 fL dan disertai oleh penurunan *Mean Corpuscular Hb* (MCH) dengan kadar Hb mencapai 3-4 g% (Atmakusuma, 2014).

### 2.1.2 Epidemiologi

Talasemia ditemukan pertama kali di sekitar Laut Tengah, menyebar sampai Mediterania, Afrika, Timur Tengah, India, Asia Tenggara termasuk Indonesia. Terdapat 332.000 lebih kelahiran setiap tahun dengan gangguan hemoglobin, dari jumlah tersebut sebanyak 56.000 bayi diantaranya mengalami talasemia mayor (Modell dan Darlison, 2008). Berdasarkan data yang diambil pada tahun 2009 oleh World Health Organization (WHO), didapatkan 250 juta penduduk dunia (4,5%) adalah *carrier* genetik talasemia, dengan 80-90 juta diantaranya membawa genetik talasemia  $\beta$ . Separuh dari *carrier* tersebut berasal dari Asia Tenggara (Colah, 2010).

Prevalensi *carrier* talasemia di Indonesia mencapai 3-5%, bahkan di beberapa daerah mencapai 10%, artinya 3-5 dari 100 orang adalah *carrier* talasemia. Dengan angka *carrier* talasemia sebesar 5%, angka kelahiran sebesar 20%, dan jumlah penduduk sebesar 200 juta orang, diperkirakan akan lahir 2.500 bayi talasemia mayor setiap tahun (Wahidiyat, 2006). Berdasarkan data dari Yayasan Talasemia Indonesia dan Perhimpunan Orangtua Pasien Talasemia Indonesia, telah diketahui di Indonesia jumlah kasus talasemia terus meningkat sejak 2011 hingga 2015. Pada tahun 2015 jumlah kasus ini diketahui mencapai 7.029 kasus (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Distribusi dan frekuensi *carrier* talasemia  $\beta$  di Indonesia dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Distribusi dan frekuensi (%) *carrier* talasemia  $\beta$  di Indonesia (Sumber: Talasemia International Federation)



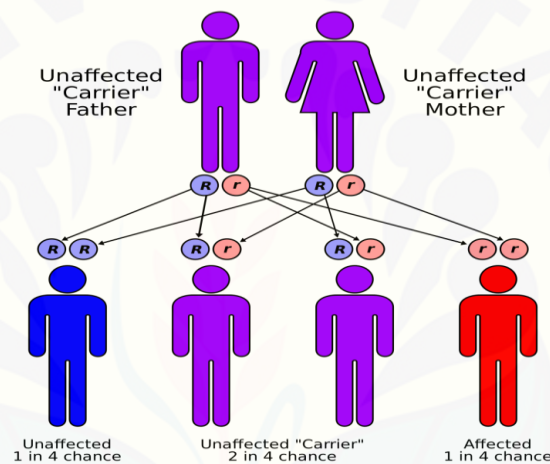
### 2.1.3 Patofisiologi

Hemoglobin tersusun atas empat rantai protein, yaitu dua rantai alfa dan dua rantai  $\beta$  yang membentuk susunan heterotetramer. Pada pasien talasemia terdapat gangguan pada rantai  $\alpha$  atau  $\beta$  sehingga menyebabkan produksi sel darah merah yang tidak normal (Talluri, 2013). Pada talasemia  $\beta$  terjadi penurunan jumlah rantai globin  $\beta$  ( $\beta^1$ ) atau tidak ada rantai globin  $\beta$  yang dihasilkan ( $\beta^0$ ) yang menyebabkan kelebihan rantai globin  $\alpha$  sehingga mengendap pada prekursor eritrosit pada sumsum tulang. Hal ini mengakibatkan pemendekan usia sel darah merah dan meningkatkan eritropoiesis yang tidak efektif. Talasemia terjadi akibat mutasi gen globin  $\beta$  yang terletak pada kromosom 11. Telah ditemukan lebih dari 200 mutasi yang menjadi penyebab talasemia  $\beta$  mayor, sebagian besar disebabkan perubahan pada satu basa, dan pada beberapa kasus terjadi delesi gen globin  $\beta$  (Galanello dan Origa, 2010). Substitusi satu basa juga dapat terjadi pada bagian kosong gen globin  $\beta$ . Bila mengenai bagian promoter, menurunkan jumlah transkripsi gen globin  $\beta$  dan menyebabkan talasemia  $\beta$  minor. Mutasi pada bagian akhir (3') mempengaruhi proses pembentukan mRNA dan menyebabkan talasemia  $\beta$  mayor (Permono dan Ugrasena, 2006).

Mutasi pada rantai globin mengakibatkan anemia hemolitik herediter yang disebabkan : (1) Sintesis rantai  $\beta$  berkurang, sebagai kompensasinya rantai  $\gamma$  meningkat (HbF  $\uparrow$ ) tetapi kecepatan pembuatan rantai  $\gamma$  jauh lebih rendah, sehingga pembuatan Hb akan tetap menurun, (2) Rantai  $\alpha$  tidak berikatan dengan rantai  $\beta$  mengakibatkan terjadinya denaturasi dan presipitasi dalam sel yang dikenal dengan *Heinz bodies (inclusion bodies)* yang menyebabkan kerusakan membran sel dan menjadikannya lebih permeabel, dan (3) Kelebihan rantai  $\alpha$  dalam eritrosit menyebabkan stabilitas heme berkurang dan menyebabkan timbulnya  $O_2$  aktif yang mengakibatkan oksidasi Hb dan sel membran sehingga terjadi hemolisis (Weatherall, 1998; Honig, 2004). Penurunan produksi hemoglobin dan ketidakseimbangan rantai globin akan mengarah pada penurunan dari volume hemoglobin (MCH) dan volume eritrosit (MCV). Pada talasemia  $\beta$  yang berat, eritropoesis inefektif yang terjadi di sumsum tulang akan meluas ke tulang-tulang normal dan menyebabkan distorsi dari tengkorak kepala, tulang

wajah, dan tulang panjang. Aktivitas proliferasi eritroid di ekstrasplena akan menyebabkan limfadenopati, hepatosplenomegali, dan pada beberapa kasus terjadi tumor ekstrasplena (Vanichsetakul, 2011).

Talasemia termasuk kelainan darah yang diturunkan dari kedua orang tua kepada anak secara resesif menurut Hukum Mendel sejak masih dalam kandungan. Jika pasangan suami istri pembawa gen talasemia, maka kemungkinan anaknya akan menderita talasemia sebesar 25%, pembawa gen talasemia 50%, dan normal 25% (Ganie, 2008). Skema penurunan gen talasemia dari orangtua menurut Hukum Mendel dapat dilihat pada Gambar 2.2.

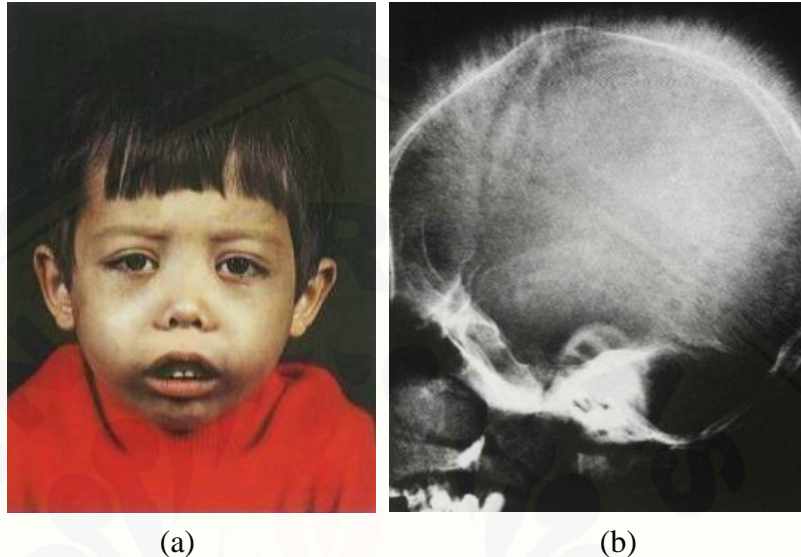


Gambar 2.2 Skema penurunan gen talasemia menurut Hukum Mendel (Sumber : Ganie, 2008)

#### 2.1.4 Manifestasi Klinis

Pasien talasemia  $\beta$  homozigot biasanya tampak normal pada saat lahir. Gejala klinis akan ditemukan ketika berusia 6 bulan sampai dengan 2 tahun. Bila tidak dilakukan hipertransfusi darah (transfusi darah yang bertujuan mencapai kadar Hb 9-10 g/dL) akan timbul gejala seperti anoreksia, menonjolnya dahi dan maksila (wajah mongoloid atau *facies Cooley*), hepatosplenomegali, ikterus, perubahan tulang yang nyata karena ekspansi dari hiperplasi eritroid yang ekstrim, dan gangguan pertumbuhan yang disebabkan berbagai faktor antara lain faktor hormonal akibat hemokromatosis pada kelenjar endokrin dan hipoksia jaringan akibat anemia (Weatherall, 1998). Pada pemeriksaan radiologi menunjukkan

gambaran khas “*hair on end*”. Tulang panjang yang menipis akibat ekspansi sumsum tulang menyebabkan fraktur patologis (Atmakusuma dan Setyaningsih, 2009). Manifestasi klinis pasien talasemia dapat dilihat pada Gambar 2.3.



(a) *Facies Cooley* pada pasien talasemia; (b) Foto sinar X pada pasien talasemia  $\beta$  mayor. Terdapat gambaran “rambut berdiri atau *hair on end*” sebagai akibat perluasan sumsum tulang ke tulang kortikal  
Gambar 2.3 Manifestasi klinis pasien talasemia  $\beta$  mayor (Sumber: Hoffbrand dan Moss, 2013)

#### 2.1.5 Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis talasemia diperlukan beberapa langkah yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Melalui anamnesis didapatkan riwayat talasemia dari keluarga. Pemeriksaan fisik mengarah pada talasemia bila terdapat tanda pucat menunjukkan pasien anemia, ikterus yang menunjukkan hemolitik, splenomegali menunjukkan adanya penumpukan sel abnormal, deformitas skeletal menunjukkan ekspansi rongga sumsum tulang, dan pigmentasi (Atmakusuma dan Setyaningsih, 2009).

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan meliputi pemeriksaan laboratorium darah, hapusan darah tepi, dan elektroforesis Hb. Pada pemeriksaan penunjang hapusan darah tepi akan didapatkan anemia berat tipe hipokromik mikrositik, anisopoikilositosis, sel target, mikrosferosit, retikulosit, eritrosit

bernukleus, *pappenheimer bodies (siderotic granules)*, benda *Howell-Jolly*, dan eritrosit *stippled*.

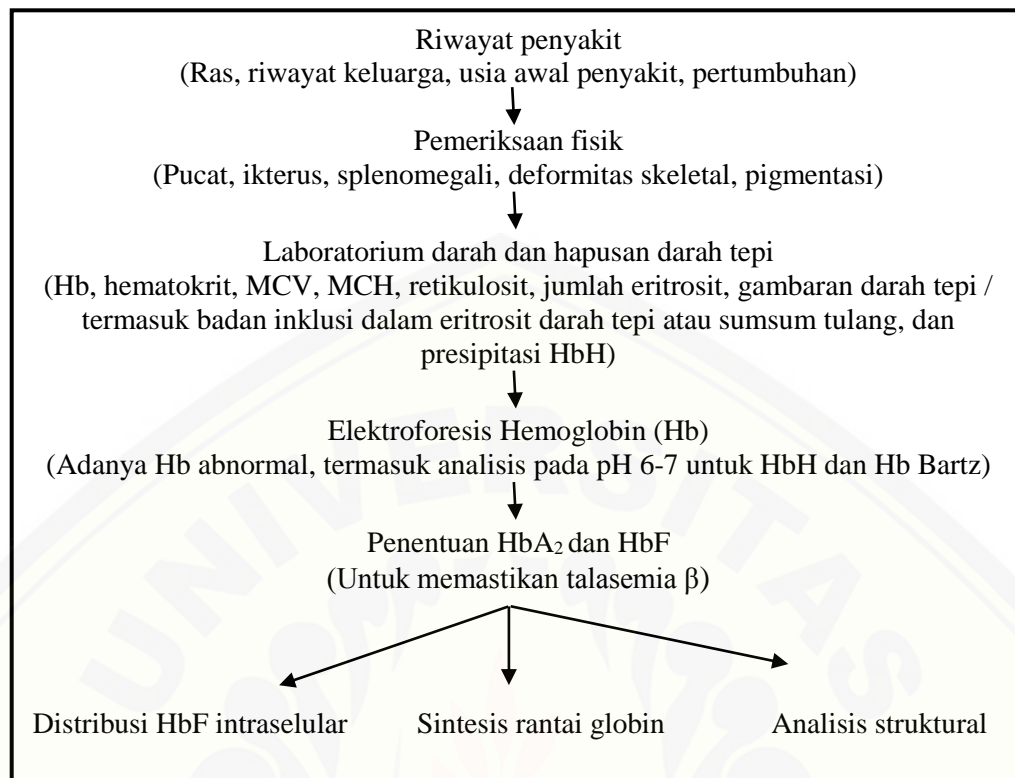
Pemeriksaan laboratorium darah akan memberikan informasi tentang kadar Hb dan hematokrit yang menurun, bilirubin serum meningkat, *Mean Corpuscular Volume (MCV)* dan *Mean Corpuscular Hb (MCH)* menurun, kadar besi dalam serum atau *Serum Iron (SI)* meningkat serta daya ikat serum terhadap besi atau *Total Iron Binding Capacity (TIBC)* menurun.

Kemudian untuk menentukan jenis talasemia dilakukan elektroforesis Hb yang dapat melihat kegagalan pembentukan rantai globin spesifik. Pada pemeriksaan elektroforesis Hb akan didapatkan HbF yang meningkat dan HbA bervariasi. Nilai normal HbF pada anak 0,5 – 7,0 %, sedangkan pada talasemia nilai HbF akan lebih tinggi. Pada dewasa konstitusi normal hemoglobin adalah HbA<sub>1</sub> 95-98%, HbA<sub>2</sub> 2-3%, HbF 0,8-2%. Nilai abnormal bisa digunakan untuk mendiagnosis talasemia, seperti pada talasemia minor HbA<sub>2</sub> 4-5,8% atau HbF 2-5%, talasemia HbH: Hb A<sub>2</sub> <2%, dan talasemia mayor HbF 10-90%. Pemeriksaan *Molecular diagnosis* merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis talasemia. *Molecular diagnosis* tidak hanya dapat menentukan tipe talasemia, namun dapat pula menentukan mutasi yang terjadi (Atmakusuma dan Setyaningsih, 2009; Bakta, 2013; Isselbacher *et al.*, 2014; Nathan dan Oskin, 2003; Permono dan Ugrasena, 2006). Gambaran hapusan darah tepi pada pasien talasemia  $\beta$  mayor dapat dilihat pada Gambar 2.4, dan algoritma pendekatan diagnosis talasemia terdapat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.4 Hapusan darah tepi pasien talasemia  $\beta$  mayor menunjukkan hipokrom, mikrositosis [M] dan anisopoikilositosis [P]. (Sumber : Grow *et al.*, 2014)





Gambar 2.5 Algoritma pendekatan diagnosis talasemia (Sumber : Atmakusuma, 2014)

### 2.1.6 Penatalaksanaan

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

#### a. Transfusi Darah

Transfusi darah merupakan pengobatan yang sangat penting untuk pasien talasemia  $\beta$  mayor. Terapi transfusi darah yang direkomendasikan untuk pasien talasemia  $\beta$  mayor yaitu transfusi darah rutin setiap dua sampai lima minggu sekali untuk mempertahankan kadar hemoglobin di atas 9-10,5 gr/dL. Hal ini bertujuan untuk menekan aktivitas eritropoiesis inefektif pada sumsum tulang

serta mencegah terjadinya gangguan pertumbuhan (Capellini *et al.*, 2014). Hal ini didukung oleh Higgs *et al.* (2012) bahwa transfusi darah pada pasien talasemia  $\beta$  mayor dapat memperbaiki kondisi anemia agar tumbuh kembang anak dapat dipertahankan secara optimal. Dengan program transfusi darah berulang dan terapi kelasi, pertumbuhan dan perkembangan menjadi lebih baik, serta dapat memperpanjang umur sampai dekade ketiga dan kelima.

Galanello dan Origa (2010) memaparkan bahwa transfusi darah pasien talasemia  $\beta$  mayor dilakukan ketika pasien mengalami anemia berat ( $Hb < 7,0$  g/dL lebih dari dua minggu, kecuali adanya penurunan Hb dikarenakan proses infeksi). Pada pasien dengan  $Hb > 7,0$  g/dL harus dipertimbangkan perubahan raut wajah, pertumbuhan yang buruk, ekspansi tulang, dan splenomegali yang semakin besar. Sebaiknya pemberian transfusi darah tidak ditunda sampai tahun kedua atau ketiga dikarenakan risiko terbentuknya antibodi sel darah merah dan sulitnya mencari darah donor.

Jumlah darah yang ditransfusikan pada pasien talasemia bervariasi tergantung berat badan, target kenaikan Hb, dan hematokrit. Umumnya jumlah *Red Blood Cell* (RBC) yang ditransfusikan tidak boleh melebihi 15-20 ml/kg/hari dengan kecepatan 5 ml/kg/jam (2-3 unit) rutin dalam waktu 4-6 minggu. Untuk mengetahui keefektifan transfusi darah harus dilakukan pemantauan terhadap Hb sebelum dan sesudah transfusi darah, hematokrit darah, penurunan Hb setiap harinya, dan interval transfusi darah (Hoffbrand dan Moss, 2013).

Setelah 1-2 tahun dimulainya transfusi darah, zat besi mulai tertimbun di tubuh sehingga pemberian *iron chelating agent* atau kelasi besi sangat diperlukan pada pasien transfusi darah berulang (Permono dan Ugrasena, 2006). Pemberian kelasi besi sebaiknya dimulai ketika kadar feritin meningkat di atas 1000 ng/ml atau pasien sudah mendapatkan 10-20 unit PRC. Kelasi besi yang sering digunakan adalah *Deferoxamine mesylate* (DFO), Deferipron, dan Deferasirox (Prabhu *et al.*, 2009).

#### b. Medikamentosa

Terapi lain yang diberikan pada pasien talasemia adalah terapi kelasi besi. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi penumpukan besi di intraseluler dan besi

yang terikat di ekstraseluler. Terapi ini diberikan dengan menentukan konsentrasi serum feritin setelah pemberian transfusi darah teratur (Permono dan Ugrasena, 2006). Terapi kelasi besi meliputi :

#### 1. Deferoksamin (DFO)

Deferoksamin diberikan melalui subkutan 40 mg/kgBB pada malam hari dalam jangka 8-12 jam dengan menggunakan pompa *portable* kecil (selama tidur) dan diberikan 5-7 hari tiap minggu. Kelasi ini diberikan ketika kadar feritin serum mencapai 1000 mg/dL atau setelah 10-20 kali transfusi darah. Deferoksamin dapat diberikan secara intravaskular melalui kantong terpisah pada saat transfusi darah. Deferoksamin merupakan obat kelasi besi heksadentat, lebih cepat mengkelasi besi di hati dibandingkan besi di jantung. Menurut penelitian, kombinasi penggunaan deferoksamin dengan deferipron meningkatkan jumlah pengeluaran kelebihan zat besi pada pasien yang mengalami penimbunan besi terutama di jantung. Kurangnya kepatuhan dalam penggunaan kelasi ini menyebabkan terapi menjadi kurang efektif, selain itu harga deferoksamin juga mahal. Deferoksamin mempunyai efek samping meliputi tuli nada tinggi, penurunan visus, gagal ginjal, dan displasia kartilago.

#### 2. Deferipron

Deferipron adalah obat kelasi besi bidentat yang aktif secara oral. Obat ini diberikan dengan dosis 75 mg/kg yang terbagi menjadi 3 dosis setiap hari pada saat satu jam sebelum makan. Deferipron dapat digunakan sebagai monoterapi atau sebagai terapi kombinasi dengan deferoksamin. Obat-obat tersebut mempunyai efek aditif atau bahkan sinergis terhadap ekskresi besi. Pada beberapa penelitian telah disebutkan bahwa terapi kombinasi deferipron dengan deferoksamin lebih efektif jika dibandingkan penggunaan monoterapi deferipron. Efek samping meliputi artropati, agranulositosis, gangguan saluran cerna, dan defisiensi seng. Pemantauan leukosit secara berkala direkomendasikan untuk pasien yang menerima terapi deferipron.

#### 3. Deferasirox

Deferasirox adalah obat kelasi besi tridentat dan merupakan obat kelasi besi oral terbaru. Obat ini diberikan sekali sehari dengan dosis 20-40 mg/kg. Pada



pasien yang cukup sering menjalani transfusi dapat diberikan dosis awal 20 mg/kgBB/hari, 30 mg/kgBB/hari diberikan untuk pasien yang mengalami kelebihan besi tinggi, sedangkan 10-15 mg/kgBB diberikan untuk pasien dengan kelebihan besi yang rendah (Atmakusuma, 2014). Ruam kulit dan perubahan sementara enzim-enzim hati serta peningkatan kreatinin serum telah dilaporkan. Mudahnya pemberian dan tidak adanya efek samping besar telah menyebabkan obat ini dipakai secara luas. Harapan hidup telah membaik untuk pasien talasemia mayor dan pasien-pasien lain yang tergantung transfusi dengan diperkenalkannya deferoksamin subkutan, dan akhir-akhir ini, dua obat kelasi besi yang aktif secara oral. Terdapat bukti bahwa obat-obat ini pada banyak kasus dapat mencegah kerusakan hati dan jantung yang disebabkan oleh penimbunan besi, dan dapat juga memperbaiki status endokrin dengan kepatuhan pasien yang baik.

#### 4. Asam Folat

Diberikan untuk sintesis DNA dan pada pasien talasemia asam folat diperlukan untuk proses regenerasi sel. Dosis yang dianjurkan adalah 1 mg/hari (Arceci *et al.*, 2006).

#### 5. Vitamin C

Vitamin C diberikan untuk meningkatkan ekskresi besi dengan dosis 200 mg/hari (Arceci *et al.*, 2006). Vitamin C yang diberikan sebanyak 2 x 100 mg/hari juga dapat memperbaiki fragilitas osmotik eritrosit pada pasien talasemia  $\beta$  (Rajagukguk *et al.*, 2014).

#### 6. Vitamin E

Vitamin E berfungsi sebagai antioksidan yang dapat memperpanjang umur eritrosit. Dosis yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 200-400 IU/kgBB/kali. Antioksidan lainnya adalah vitamin A, seng, dan selenium yang juga berguna sebagai perlindungan sel dari efek peroksidasi besi pada membran sel (Arceci *et al.*, 2006).

#### c. Transplantasi Sumsum Tulang atau *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT)

Transplantasi sumsum tulang (transplantasi sel induk hematopoietik) adalah prosedur medis untuk mengganti sumsum tulang yang rusak dengan sel induk

sumsum tulang baru. Untuk menjalani prosedur ini, pasien membutuhkan donor dari *Human Leukocyte Antigen* (HLA) yang cocok dan sehat, kemungkinan didapatkan dari keluarga. Darah pasien dan pendonor akan diperiksa untuk melihat kecocokan. Namun terdapat beberapa risiko dalam prosedur ini, diantaranya adalah kematian, kegagalan, atau ketidakcocokan HLA dan reaksi penolakan dari tubuh. Selain itu dibutuhkan biaya tinggi untuk mendapatkan pengobatan ini (Permono dan Ugrasena, 2006; Prabhu *et al.*, 2009).

#### d. Nutrisi

*World Health Organization* (WHO) menganjurkan konsumsi lemak sebanyak 15-30% dari total kalori. Jumlah ini memenuhi kebutuhan asam lemak esensial dan untuk membantu penyerapan vitamin yang larut dalam lemak. Setelah dewasa asupan karbohidrat sebaiknya dibatasi, sebagai upaya untuk mencegah atau mengatasi intoleransi glukosa. Dapat dilihat pada Tabel 2.1, jenis makanan yang harus dihindari oleh pasien talasemia karena efek fisiologisnya yang dapat memperberat penyakit tersebut.

Tabel 2.1 Makanan yang harus dihindari oleh pasien talasemia

Makanan dengan Kandungan Besi Tinggi	Kandungan Besi
organ dalam (hati, ginjal, limpa)	5-14 mg/dl/100g
daging sapi	2,2 mg/100 g
hati dan empedu ayam	2-10 mg/100g
ikan pusu (dengan kepala dan tulang)	5,3 mg/100 g
kerang	13,2 mg/100 g
telur ayam	2,4 mg/butir
telur bebek	3,7 mg/butir
buah kering/kismis kacang	2,9 mg/100 g
kacang-kacangan yang digoreng	4,8 mg/100 g
kacang-kacangan yang dibakar	1,9 mg/100 g
biji-bijian yang dikeringkan	21,7 mg/100 g
sayur berwarna hijau (bayam, kailan, kangkung)	>3 mg/100 g

(Sumber : Arijanty dan Nasar, 2003)

#### 2.1.7 Pencegahan

Pencegahan talasemia terdiri dari beberapa strategi, yakni (1) penapisan (skrining) pembawa sifat talasemia, (2) konsultasi genetik (*genetic counseling*), dan (3) diagnosis prenatal. Skrining pembawa sifat dapat dilakukan secara prospektif dan retrospektif. Secara prospektif berarti mencari secara aktif

pembawa sifat talasemia langsung dari populasi di berbagai wilayah, sedangkan secara retrospektif yaitu menemukan pembawa sifat melalui penelusuran keluarga pasien talasemia (*family study*). Kepada pembawa sifat ini diberikan informasi dan nasehat-nasehat tentang keadaannya dan masa depannya. Suatu program pencegahan yang baik untuk talasemia seharusnya mencakup kedua pendekatan tersebut. Program pencegahan tidak selalu bisa dilaksanakan dengan baik terutama di negara-negara berkembang, karena pendekatan prospektif memerlukan biaya yang tinggi. Atas dasar itu harus dibedakan antara usaha program pencegahan di negara berkembang dengan negara maju. Program pencegahan retrospektif akan lebih mudah dilaksanakan di negara berkembang daripada program prospektif.

a. Edukasi

Terdapat cukup banyak *carrier* talasemia di Indonesia sehingga sangat penting adanya edukasi talasemia dengan dimulai dari gejala awal, cara penyakit ini diturunkan, dan juga pencegahannya. Oleh karena itu diperlukan kerjasama dari banyak pihak seperti dokter, peneliti, perawat, psikolog, pekerja sosial, organisasi yang berkompeten, dan juga media massa.

b. Konseling Genetika

Talasemia dapat diturunkan dari orang tua tanpa gejala jika kedua orang tua merupakan *carrier*. Diagnosis pasti merupakan kunci dari konseling terhadap orang tua atau pasangan yang memiliki resiko. Konselor adalah dokter dan ahli hematologi yang kemudian mengkaji pasangan yang ingin memiliki anak. Orang tua yang beresiko dapat memutuskan untuk tetap memiliki anak atau menunda terlebih dahulu sampai evaluasi prenatal. Evaluasi prenatal memiliki tujuan untuk mengetahui sedini mungkin apakah janin yang dikandung menderita talasemia mayor. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan USG saat akhir trimester pertama dan dilakukan dengan menggunakan biopsi vili korialis.

c. Skrining *Carrier*

Skrining *carrier* bertujuan untuk menjaring *carrier* talasemia dalam sebuah populasi dan mengidentifikasi individu dan pasangan *carrier*, kemudian memberitahukan kemungkinan untuk memiliki anak dengan talasemia dan

memberitahukan pilihan yang dapat dilakukan untuk menghindarinya. Pemeriksaan untuk skrining adalah sebagai berikut :

1. Hematologi rutin
2. Darah tepi
3. Feritin serum
4. Analisis hemoglobin
5. Analisis DNA

#### 2.1.8 Komplikasi

Pasien talasemia memerlukan terapi suportif utama yaitu transfusi darah dengan tujuan mempertahankan kadar Hb 9,5-10,5 g/dL. Transfusi darah mempunyai keuntungan klinis yang nyata, karena memungkinkan pasien beraktivitas normal, mencegah ekspansi sumsum tulang, masalah kosmetik progresif yang terkait dengan perubahan tulang-tulang muka, meminimalkan dilatasi jantung, serta mempertahankan tumbuh kembang anak. Pada pasien yang jarang mendapatkan transfusi darah, penumpukan besi tetap terjadi karena adanya penyerapan besi yang abnormal. Diperkirakan penumpukan besi berkisar antara 2-7 gram per tahun. Setiap satu kantong darah mengandung 220 mg besi (Honig, 2004). Sebelum dilakukan transfusi darah pertama, status besi dan folat harus diukur, vaksin hepatitis B diberikan, dan fenotip sel darah merah secara lengkap ditentukan sehingga alloimunisasi yang timbul dapat dideteksi. Kelebihan besi (*iron overload*) akibat transfusi darah berulang menyebabkan kapasitas transferin serum akan terlampaui dan jumlah besi bebas akan meningkat, sehingga besi bebas (*free iron*) akan menghasilkan radikal bebas hidroksil dan meningkatkan peroksidasi lipid yang berbahaya bagi tubuh. Kelebihan besi akan dideposit dalam berbagai jaringan dan organ seperti di hati, jantung, limpa, sumsum tulang, tiroid, ginjal, dan lain sebagainya. Hal tersebut biasanya terjadi pada anak-anak di atas 5 tahun.

Hemosiderosis ditemukan pada hati antara lain terjadi fibrosis dan sirosis hati. Pada kelenjar endokrin dapat terjadi diabetes, hipoparatiroid, dan hipogonadisme. Sedangkan di organ ginjal terjadi kerusakan fungsi tubulus dan



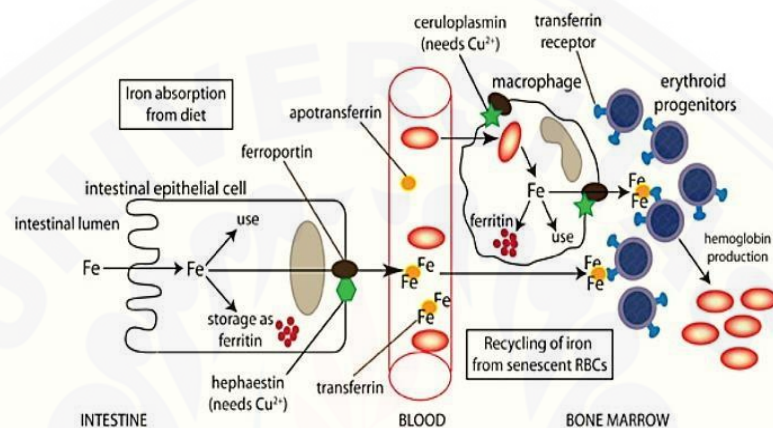
glomerulus. Peroksidasi membran eritrosit akan menyebabkan hemolisis lebih lanjut. Hipersplenisme adalah komplikasi tersering akibat dari perombakan sel darah merah yang tidak sempurna. Limpa yang membesar mudah ruptur akibat trauma ringan. Pada jantung akibat kombinasi hipoksia kronik dan siderosis miokardium menimbulkan aritmia jantung, gagal jantung kongestif, dan akhirnya kematian (Isselbacher *et al.*, 2014; Jalali *et al.*, 2011; Suryohudoyo, 2000; Mallat *et al.*, 2013; Prabhu *et al.*, 2009).

## 2.2 Metabolisme Zat Besi

Besi (Fe) merupakan unsur vital yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan Hb dan merupakan komponen penting pada sistem enzim pernapasan. Pada metabolisme zat besi perlu diketahui komposisi dan distribusi zat besi dalam tubuh, cadangan zat besi tubuh, siklus besi, absorpsi besi, dan transportasi besi (Guyton dan Hall, 2008). Asupan besi normalnya adalah 10-20 mg/hari. Tujuh puluh persen (70%) dari besi yang diabsorpsi dimetabolisme oleh tubuh dengan proses eritropoiesis menjadi Hb, 10-20% disimpan dalam bentuk feritin, dan sisanya 5-15% digunakan oleh tubuh untuk proses lain (Purwaningtyas, 2010).

Penyerapan besi ke dalam darah melalui dua langkah: (1) penyerapan zat besi dari lumen ke dalam sel epitel usus halus, dan (2) penyerapan besi dari sel epitel ke dalam darah. Tingkat penyerapan besi tergantung jenis besi yang dikonsumsi. Besi dalam bentuk heme mudah diserap karena bioavailabilitasnya tinggi. Besi ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) lebih mudah diserap daripada zat besi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (Sherwood, 2012). Penyerapan besi terjadi terutama melalui mukosa duodenum dan jejunum proksimal. Setelah besi masuk ke dalam mukosa usus halus, besi melewati bagian basal epitel usus, memasuki kapiler usus, dan kemudian dalam darah diikat oleh apotransferin untuk membentuk transferin. Transferin mengangkut besi ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ke dalam plasma untuk disalurkan ke sumsum tulang, tempat pembuatan sel darah merah. Secara klinis jumlah transferin merupakan jumlah besi yang terikat dan disebut dengan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC). Pada orang dewasa normal kadar besi plasma kira-kira 18  $\mu\text{mol/L}$  setara dengan

100  $\mu\text{g/dL}$ . TIBC 56  $\mu\text{mol}$  setara dengan 300  $\mu\text{g/dL}$ . Dengan demikian hanya sepertiga bagian dari transferin yang berikatan dengan besi, sehingga masih tersedia cadangan yang cukup banyak untuk berikatan dengan besi jika terjadi kelebihan besi. Apabila semua transferin dalam plasma telah terikat besi, besi yang berlebih akan disimpan sebagai feritin dan hemosiderin. Dapat dilihat pada Gambar 2.6 proses absorpsi besi di usus halus.



Gambar 2.6 Absorpsi zat besi (Sumber: Andrews, 1999)

Proses metabolisme besi dalam eritrosit digunakan untuk biosintesis Hb. Setelah 120 hari eritrosit dihancurkan di dalam sistem makrofag jaringan menjadi bentuk heme dan globin. Heme diubah menjadi biliverdin yang selanjutnya dikonversi menjadi bilirubin dan akhirnya diekskresikan ke dalam empedu. Sebagian besar besi dalam tubuh akan dimanfaatkan kembali (*reutilization*) dan hanya sebagian kecil yang diekresikan melalui air kemih, feses, dan keringat (Guyton dan Hall, 2008).

### 2.3 Feritin

Feritin adalah protein yang terdiri atas 24 protein subunit yang penting dalam proses metabolisme besi di dalam tubuh (Sherwood, 2012). Feritin terbentuk dari apoferritin, suatu cangkang protein luar yang terdiri dari 22 subunit dan inti besi-fosfat-hidroksida. Apoferritin mengandung besi sampai dengan 20% beratnya dan tidak tampak dengan mikroskop cahaya. Tiap molekul apoferritin

dapat mengikat sampai dengan 4000-5000 atom besi. Kadar feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi retikuloendotelial yang sangat berguna untuk mendiagnosis keadaan defisiensi zat besi atau keadaan kelebihan zat besi (Hoffbrand dan Moss, 2013).

Feritin sebagian besar terdapat dalam limpa, hati, dan sumsum tulang. Feritin merupakan protein intrasel yang larut di dalam air dan termasuk *acute phase protein* (protein fase akut). Hemosiderin merupakan cadangan besi tubuh yang berasal dari feritin yang mengalami degradasi sebagian, terdapat di sumsum tulang, limpa, dan hati serta bersifat tidak larut dalam air (Sherwood, 2012; Worwood, 2007). Pada kondisi normal, feritin menyimpan besi di intraseluler yang nantinya dapat dilepaskan kembali untuk digunakan sesuai dengan kebutuhan. Feritin banyak terdapat dalam sel dan jumlah yang dapat diukur adalah yang terdapat di dalam serum. Nilai normal feritin untuk laki-laki 12-300 ng/mL dan untuk wanita 12-150 ng/mL (Worwood, 2007). Ambang batas atau *cut off point* kadar feritin sangat bervariasi bergantung metode dalam pemeriksaan yang digunakan atau ketentuan hasil penelitian di suatu wilayah (Muhammad dan Sianipar, 2011).

Kadar feritin dapat dipengaruhi oleh demam, infeksi akut, inflamasi kronis, hemolisis, dan eritropoiesis yang tidak efektif. Kenaikan feritin akibat infeksi akut telah terbukti pada infeksi malaria, infeksi cacing, dan HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Kadar yang rendah didapatkan pada anemia defisiensi besi, sedangkan kadar yang tinggi terdapat pada hemosiderosis talasemia (Permono dan Ugrasena, 2006; Worwood, 2007).

Pemeriksaan kadar serum feritin terbukti sebagai indikator paling dini untuk mengetahui cadangan besi di dalam tubuh. Kadar serum feritin akan meningkat saat kelebihan besi dan sebaliknya. Pada pasien dengan kelebihan besi karena transfusi darah berulang pada talasemia, feritin serum akan meningkat. Dari suatu penelitian analitik observasional yang dilakukan pada pasien anak-anak dengan kelebihan besi karena transfusi darah yang dipaparkan oleh Wang *et al.* (2010), diketahui bahwa kadar kurang dari 1500 ng/mL mengindikasikan kelebihan besi yang masih dapat dikompensasi, kadar lebih dari atau sama dengan 3000 ng/mL



mengindikasikan kelebihan besi yang signifikan dan berhubungan dengan *liver injury*.

#### 2.4 Stres Oksidatif

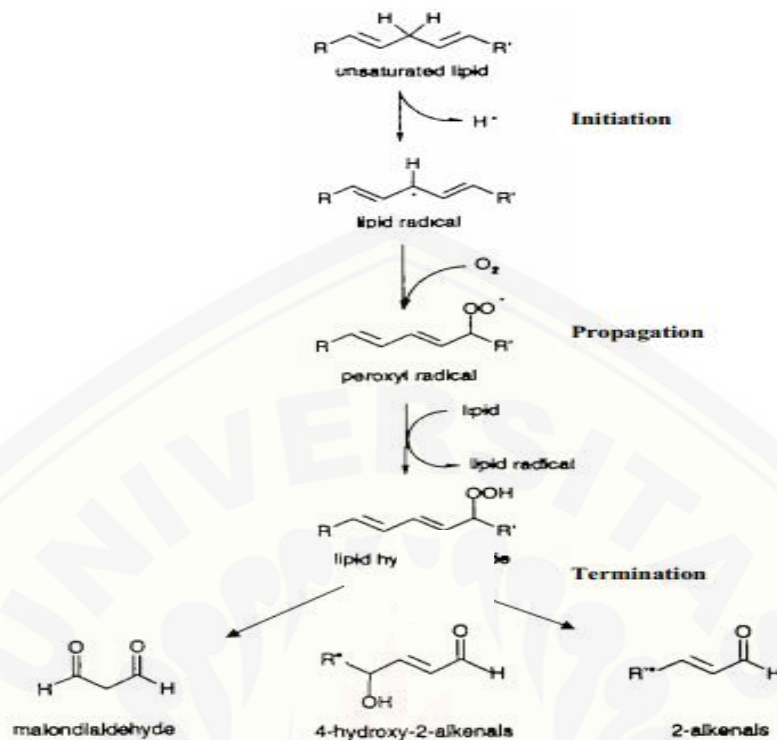
Stres Oksidatif adalah suatu kondisi yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh (Puspitasari *et al.*, 2016). Radikal bebas merupakan molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada atom di orbital terluarnya (Gutteridge dan Halliwell, 2010). Konfigurasi yang tidak stabil ini menghasilkan energi yang dilepaskan melalui reaksi dengan molekul di sekitarnya seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat. Radikal bebas yang mayoritas menyebabkan kerusakan sistem biologi adalah *oxygen-free radical* atau yang lebih dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS). ROS dapat menginisiasi reaksi autokatalitik. Molekul yang bereaksi dengan ROS akan diubah menjadi radikal bebas, sehingga memperluas rantai kerusakan. ROS terdiri dari superoksida ( $O_2^-$ ), radikal bebas hidroksil ( $OH^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), serta radikal peroksil ( $RCOO^-$ ). ROS terus-menerus dibentuk dalam jumlah besar di dalam sel melalui jalur metabolik tubuh yang merupakan proses biologis normal karena berbagai rangsangan misalnya radiasi, tekanan parsial  $O_2$  tinggi, paparan zat-zat kimia tertentu, infeksi, maupun inflamasi (Block dan Langseth, 1994).

Semua ROS merupakan oksidan kuat dengan derajat yang berbeda-beda. Oksidan adalah senyawa penerima elektron, yaitu senyawa yang dapat menarik elektron. Radikal hidroksil ( $OH^-$ ) merupakan molekul yang paling reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid, serta molekul lain sehingga dapat merubah struktur serta menimbulkan kerusakan jaringan. Selain itu, superoksida termasuk ROS yang berperan penting dalam menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan kerusakan sel karena dapat bereaksi dengan radikal oksida nitrit untuk membentuk peroksida nitrat (Halliwell, 1991).

## 2.5 Malondialdehyde (MDA)

*Malondialdehyde* (MDA) adalah produk akhir dari peroksidasi lipid pada membran sel. Senyawa ini dihasilkan dari reaksi radikal bebas dengan *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) dan digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid untuk menilai derajat stres oksidatif. Reaksi tersebut dicetuskan oleh sebuah senyawa radikal bebas yaitu radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) yang mengekstraksi satu hidrogen dari lemak *poly unsaturated* (LH) sehingga terbentuk radikal lemak ( $\text{L}^\cdot$ ) setelah melalui beberapa proses yang kemudian menghasilkan MDA, 9-hidroksi-nonenal, etana ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ), dan pentana ( $\text{C}_5\text{H}_{12}$ ) (Suryohudoyo, 2000).

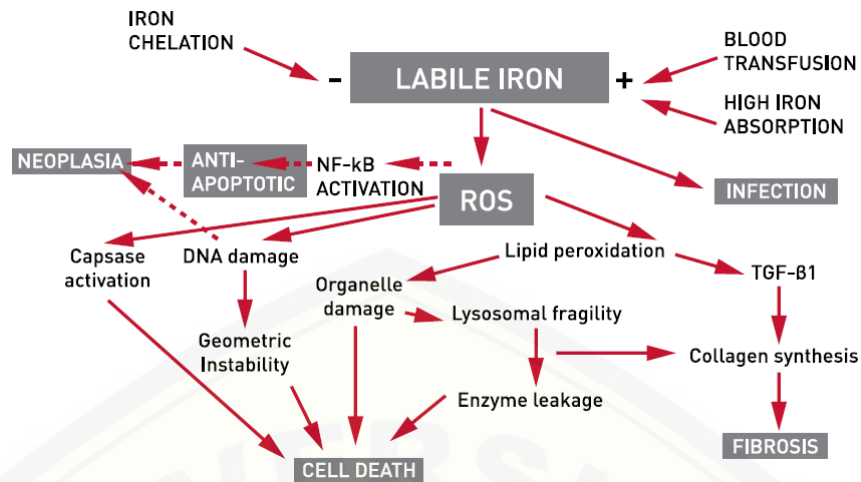
Peroksidasi lipid merupakan suatu rangkaian reaksi yang terjadi dalam 3 fase. Diawali dengan fase inisiasi yaitu fase terjadinya abstraksi ion H dari ikatan C-H lipid dengan paparan oksidan dan terbentuk *carbon centred lipid radical*. Kemudian diikuti dengan fase propagasi yang merupakan bagian yang kompleks, pada fase itu radikal lipid dengan cepat mengalami penggabungan dengan  $\text{O}_2$  dan terbentuk radikal peroksi. Reaksi kedua pada fase ini membuat peningkatan jumlah yang dramatis sehubungan dengan adanya abstraksi ion H dari lipid oleh radikal peroksi membentuk lipid hidroperoksidase. Penggabungan  $\text{O}_2$  dengan lipid radikal yang baru terbentuk menambah jumlah peroksidasi membran lipid. Disamping abstraksi ion H juga terjadi 3 reaksi penting lain yaitu fragmentasi, *rearrangement*, dan *cyclizations*. Akhirnya rangkaian peroksidasi lipid berakhir dengan satu atau lebih reaksi terminasi. Dapat dilihat pada Gambar 2.7 fase-fase reaksi peroksidasi lipid.



Gambar 2.7 Tiga fase reaksi berantai peroksidasi lipid  
(Sumber: Burcham, 1998)

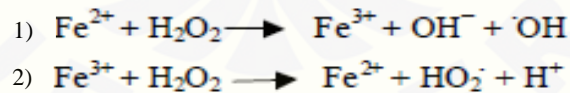
## 2.6 Hubungan Penimbunan Besi dengan Stres Oksidatif

Penimbunan besi pada talasemia terjadi karena hematopoiesis yang tidak efektif, hemolisis, peningkatan absorpsi besi, serta transfusi darah secara reguler yang dilakukan untuk mempertahankan hidup. Transfusi darah pada pasien talasemia  $\beta$  mayor dapat menyebabkan kelebihan besi (*iron overload*) karena setiap unit darah yang ditransfusikan kepada pasien mengandung sekitar 200 mg besi atau 0,47 mg/ml darah. Sesuai dengan terapi transfusi yang direkomendasikan yaitu untuk mencapai kadar Hb 9-10,5 gr/dL, maka akan diberikan transfusi darah sebanyak 100-200 ml/kgBB/tahun. Hal ini berarti akan terdapat 116-232 mg/kgBB/tahun atau 0,32-0,64 mg/kgBB/hari besi yang masuk ke dalam tubuh pasien (Capellini *et al.*, 2014). Penimbunan besi ini terjadi di berbagai organ tubuh seperti hati, jantung, dan kelenjar endokrin sehingga menyebabkan kerusakan pada organ-organ tersebut (Prabhu *et al.*, 2009). Dapat dilihat pada Gambar 2.8, mekanisme patologi *iron overload*.



Gambar 2.8 Mekanisme patologi *iron overload* (Sumber: Cappellini *et al.*, 2014)

Pada keadaan normal, feritin akan menyimpan besi yang dapat diambil kembali untuk digunakan sesuai kebutuhan. Pada kadar besi yang tinggi, jumlah feritin dalam serum akan meningkat. Feritin ini akan mengikat besi sehingga zat besi terionisasi ( $\text{Fe}^{2+}$ ) tidak mencapai kadar toksik di dalam sel. Ketika kapasitas penyimpanan besi telah habis, besi bebas (*free iron*) akan mengkatalisasi pembentukan radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) berkonsentrasi tinggi dari komponen hidrogen peroksida melalui reaksi Fenton yang akan menyebabkan kerusakan membran, denaturasi protein, dan merusak replikasi DNA. Reaksi Fenton dapat dilihat pada Gambar 2.9.



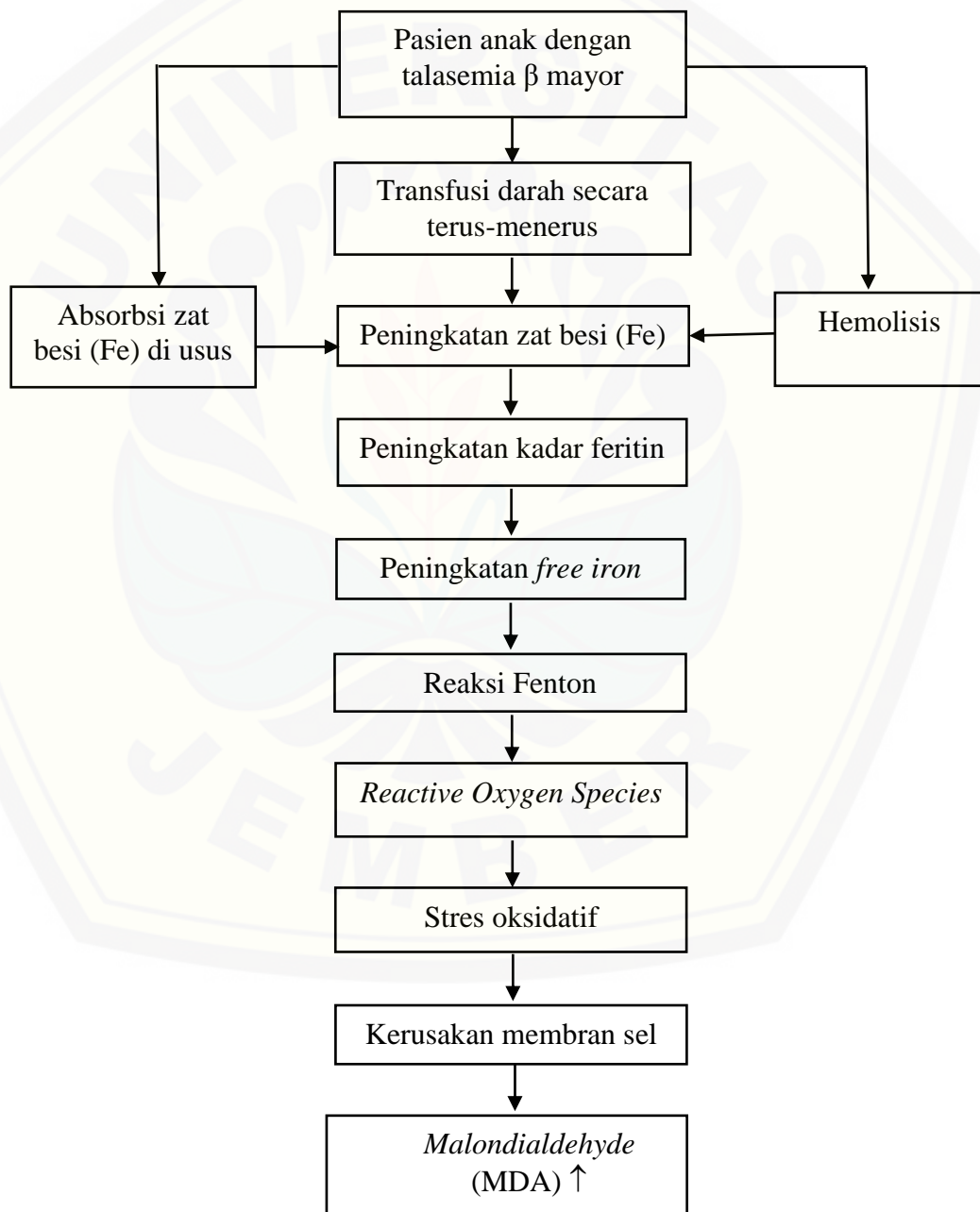
Gambar 2.9 Reaksi Fenton (Sumber: Aziz *et al.*, 2009)

Reaksi 1: Fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dioksidasi oleh hidrogen peroksida menjadi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ), radikal hidroksil, dan ion hidroksi. Reaksi 2: Feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) direduksi kembali oleh hidrogen peroksida menjadi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ), radikal hidroksi, dan proton (Aziz *et al.*, 2009; Hamed dan Elmelegy, 2010; Mallat *et al.*, 2013).

Dalam penelitian Patne *et al.* (2012), dinyatakan bahwa pada pasien talasemia  $\beta$  mayor terdapat kenaikan radikal bebas seperti superoksida ( $\text{O}_2^-$ ),

radikal hidroksil ( $\text{OH}^-$ ), dan hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) pada eritrosit dan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif ini mengakibatkan pemendekan umur eritrosit, dapat menghambat tumbuh kembang, kerusakan hati, jantung, dan saraf pada pasien talasemia  $\beta$  mayor (Khan *et al.*, 2007).

## 2.7 Kerangka Konseptual





Pasien talasemia  $\beta$  mayor memerlukan transfusi darah berulang sepanjang hidup. Eritrosit yang terbentuk pada pasien talasemia  $\beta$  mayor tidak normal sehingga memicu hemolisis. Hemolisis yang terjadi menyebabkan anemia sehingga mengakibatkan peningkatan eritropoiesis inefektif disertai dengan peningkatan absorpsi besi di dalam usus. Ketiga hal inilah yang menyebabkan peningkatan kadar besi pada pasien talasemia  $\beta$  mayor (Cappellini *et al.*, 2014). Feritin yang merupakan protein penyimpan besi utama dalam tubuh manusia meningkat saat *intake* besi terjadi terus-menerus. Ketika saturasi transferin telah jenuh, maka terbentuk *free iron* yang sangat berbahaya dan akan mengkatalisasi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) dan radikal superoksida melalui reaksi Fenton (Mahdi, 2014). Saat kadar ROS melebihi kapasitas antioksidan, maka akan terjadi stres oksidatif. Reaktivitas ROS akan mengakibatkan struktur molekul penyusun DNA dan membran sel yang terdiri atas kolesterol, fosfolipid, dan glikolipid sangat peka terhadap radikal hidroksil sehingga akan menyebabkan kerusakan sel (Prabhu *et al.*, 2009). Peristiwa peroksidasi lipid akan menghasilkan produk akhir yaitu MDA yang dapat digunakan sebagai biomarker untuk menggambarkan derajat stres oksidatif (Aziz, 2009).

## 2.8 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan positif antara kadar feritin dengan kadar *malondialdehyde* pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember, yaitu semakin tinggi kadar feritin maka semakin tinggi kadar *malondialdehyde*.

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik observasional, yaitu peneliti melakukan analisis hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dengan menggunakan pendekatan atau desain *cross sectional*, yaitu pengumpulan data dilakukan sekaligus pada satu waktu.

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Jember, Laboratorium Patologi Klinik RSD dr. Soebandi Jember, dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada Oktober-November 2017.

### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien berusia 1-18 tahun yang terdiagnosis talasemia  $\beta$  mayor di Laboratorium IKA RSD dr. Soebandi Jember.

#### 3.3.2 Sampel

Sampel yang diambil adalah pasien talasemia  $\beta$  mayor di Laboratorium IKA RSD dr. Soebandi Jember pada bulan Oktober-November 2017 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

##### a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien anak berusia 1-18 tahun yang telah memeriksakan diri dan terdiagnosis talasemia  $\beta$  mayor di Laboratorium IKA RSD dr. Soebandi Jember.
- 2) Pasien talasemia  $\beta$  mayor yang melakukan transfusi darah  $\geq 2$  kali di Laboratorium IKA RSD. dr. Soebandi Jember.
- 3) Orang tua memberikan persetujuan untuk ikut dalam penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani *informed consent*.



#### b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien yang demam dengan ditandai suhu  $\geq 38^0$  C (suhu aksila).
- 2) Pasien dengan infeksi akut, inflamasi kronis, dan keganasan berdasarkan catatan medis dan pemeriksaan fisik.

#### 3.3.3 Besar Sampel

Pada penelitian ini besar sampel dihitung berdasarkan rumus Lemeshow:

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

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,01 \times (1 - 0,01)}{(0,05)^2}$$

$$n = \frac{0,0380314}{0,0025}$$

$$n = 15,2$$

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

Keterangan :

- n : Besar sampel  
 $Z_{1-\alpha/2}$  : 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.

#### 3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *nonprobability sampling* dengan metode *purposive sampling* yaitu peneliti mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan data rekam medis serta kesediaan pasien yang tertulis dalam *informed consent*.

### 3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data pada variabel yang diukur dalam penelitian ini yaitu data primer. Data primer adalah data yang diambil dari pasien talasemia  $\beta$  mayor berupa pemeriksaan kadar feritin dan kadar MDA. Selain itu juga digunakan data sekunder sebagai data pendukung dalam penelitian. Data sekunder berasal dari data yang diperoleh dari rekam medis serta buku jadwal transfusi pasien talasemia  $\beta$  mayor selama menjalani pengobatan di Laboratorium IKA RSD dr. Soebandi Jember.

### 3.5 Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Dependen

Variabel dependen (variabel terikat) pada penelitian ini adalah kadar MDA yang diukur dengan menggunakan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum pada pasien talasemia  $\beta$  mayor umur 1-18 tahun di RSD dr. Soebandi Jember.

#### 3.5.2 Variabel Independen

Variabel independen (variabel bebas) dalam penelitian ini adalah kadar serum feritin pada pasien talasemia  $\beta$  mayor umur 1-18 tahun di RSD dr. Soebandi Jember.

### 3.6 Definisi Operasional

#### 3.6.1 Talasemia $\beta$ Mayor

Talasemia  $\beta$  mayor adalah salah satu bentuk talasemia dengan manifestasi anemia berat dan membutuhkan transfusi darah seumur hidup. Pasien yang terdiagnosis talasemia  $\beta$  mayor berdasarkan temuan dari riwayat, pemeriksaan fisik, laboratorium darah, hapusan darah tepi, dan elektroforesis Hb untuk memastikan talasemia  $\beta$  mayor. Berdasarkan pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak pucat, ikterus, splenomegali, deformitas skeletal, dan pigmentasi. Pemeriksaan laboratorium darah akan didapatkan kadar Hb yang rendah ( $<10$  g%), hematokrit menurun, bilirubin serum meningkat, *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dan *Mean Corpuscular* (MCH) Hb menurun, kadar besi dalam serum atau

*Serum Iron* (SI) meningkat, serta daya ikat serum terhadap zat besi atau *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) menurun. Untuk menentukan jenis talasemia dilakukan elektroforesis Hb yang dapat melihat kegagalan pembentukan rantai globin spesifik. Pada pemeriksaan elektroforesis Hb akan didapatkan HbF yang meningkat dan HbA bervariasi. Nilai normal HbF pada anak 0,5–7,0%, sedangkan pada talasemia nilai HbF akan lebih meningkat.

### 3.6.2 Kadar Feritin

Kadar feritin adalah kadar feritin yang diambil dari sampel serum subjek penelitian yang diperiksa dengan 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 Jember. Nilai normal feritin yang digunakan adalah 30-400 ng/mL untuk laki-laki dan 13-150 ng/mL untuk perempuan. Skala pengukuran variabel yang digunakan adalah rasio.

### 3.6.3 Kadar MDA

Kadar *malondialdehyde* (MDA) adalah kadar MDA yang diambil dari serum subjek penelitian dan merupakan hasil akhir peroksidasi lipid yang digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan metode TBARS dengan pemeriksaan spektrofotometri menggunakan panjang gelombang 535 nm di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Nilai normal MDA yang digunakan adalah <3,5 nmol/mL. Skala pengukuran variabel yang digunakan adalah rasio.

## 3.7 Instrumen Penelitian

3.7.1 Rekam medis serta buku jadwal transfusi pasien dan rekapan data yang berisi *informed consent*, data karakteristik umum sampel meliputi jenis kelamin, usia, suku, status gizi, pemeriksaan fisik abdomen, kadar Hb pretransfusi, total transfusi darah, dan terapi kelasi besi.

### 3.7.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Feritin

a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) Sduit 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 MDA

a. Alat yang digunakan dalam penelitian:

- 1) Sduit 5 cc
- 2) Jarum suntik ukuran 25 G
- 3) Kapas dan alkohol
- 4) Tabung *no additive* 3 ml
- 5) Tabung reaksi ukuran 5 ml
- 6) Mikro tip
- 7) *Beaker glass*
- 8) Pipet mikro
- 9) Sentrifuge
- 10) Vorteks
- 11) Penangas air
- 12) Spektrofotometer

b. Bahan yang digunakan dalam penelitian :

- 1) Sampel darah vena

- 2) QuantiChrom™ TBARS Assay Kit (DTBA-100) yang terdiri atas 25 ml *Thiobarbituric Acid (TBA) Reagent*, 25 ml *Trichloroacetic Acid (TCA) 10%*, dan larutan standar MDA 6 M.

### 3.8 Prosedur Penelitian

#### 3.8.1 Uji Kelayakan

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

#### 3.8.2 Perizinan

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

#### 3.8.3 *Informed Consent*

Peneliti memberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian kepada orang tua pasien talasemia  $\beta$  mayor. Kemudian orang tua 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 MDA pasien talasemia  $\beta$  mayor adalah sebagai berikut.
    - a) Darah diambil dari vena *cubiti* dengan menggunakan spuit ukuran 5 ml serta jarum 25 G dan dimasukkan ke dalam tabung *no additive*.
    - b) Serum darah yang telah terpisah dari bagian padat darah segera dipindahkan ke tabung kosong.
    - c) Mengambil serum sebanyak 100  $\mu\text{L}$ , dimasukkan ke dalam tabung reaksi lain dan menambahkan 200  $\mu\text{l}$  TCA 10% dingin, kemudian didinginkan selama 5 menit.
    - d) Campuran serum dan TCA 10% disentrifugasi dengan kecepatan 14.000 rpm selama 5 menit.
    - e) Mengambil supernatan sebanyak 200  $\mu\text{L}$  untuk dipindahkan ke tabung baru kemudian menambahkan 200  $\mu\text{L}$  TBA *reagent*, kemudian divorteks.
    - f) Memasukkan tabung yang berisi supernatan dan TBA *reagent* ke dalam penangas air yang bersuhu  $100^{\circ}\text{C}$  selama 60 menit.
    - g) Mengeluarkan tabung dan didinginkan dalam suhu ruang, kemudian divorteks.
    - h) Membaca absorbansi pada panjang gelombang 535 nm.

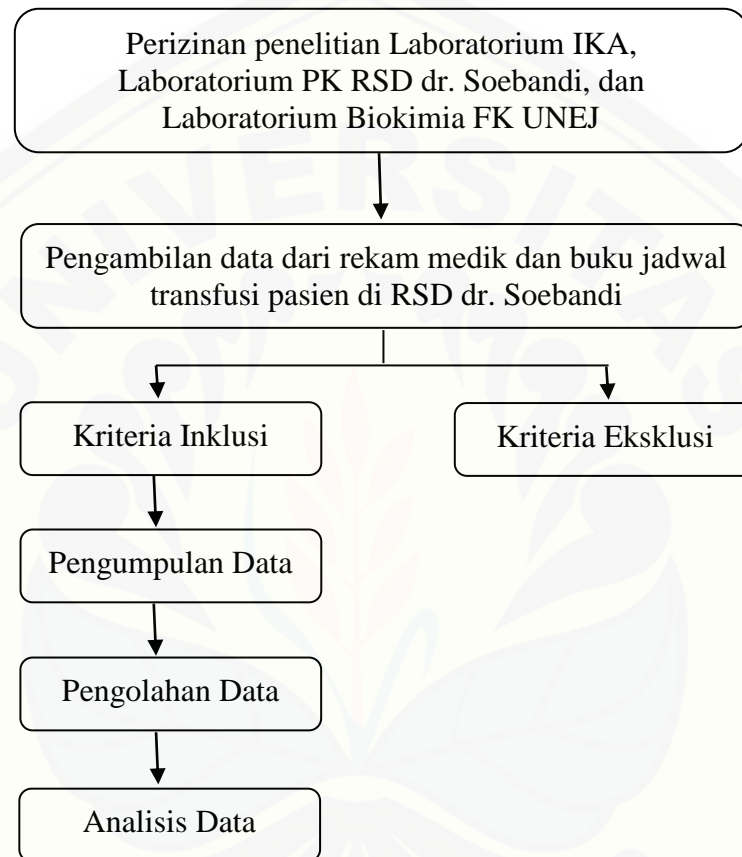
- 3) Pembuatan kurva standar MDA sebagai berikut.
  - a) Menambahkan 4  $\mu\text{L}$  MDA 6 M dengan 2.396  $\mu\text{L}$  akuades untuk mendapatkan MDA dengan konsentrasi 10 mM.
  - b) Mengambil 3  $\mu\text{L}$  MDA 10 mM dan menambahkan 997  $\mu\text{L}$  akuades untuk mendapatkan MDA dengan konsentrasi 30  $\mu\text{M}$ .
  - c) Menambahkan 120  $\mu\text{L}$  akuades pada 180  $\mu\text{L}$  MDA 30  $\mu\text{M}$  untuk membuat MDA dengan konsentrasi 18  $\mu\text{M}$ .
  - d) Menambahkan 210  $\mu\text{L}$  akuades pada 90  $\mu\text{L}$  MDA 30  $\mu\text{M}$  untuk membuat MDA dengan konsentrasi 9  $\mu\text{M}$ .
  - e) Menambahkan 300  $\mu\text{L}$  akuades pada tabung kosong untuk membuat MDA dengan konsentrasi 0  $\mu\text{M}$ .
  - f) Menambahkan masing-masing larutan standar dengan 200  $\mu\text{L}$  TBA reagent, divorteks lalu diinkubasi dalam penangas air bersuhu 100<sup>0</sup> C selama 60 menit.
  - g) Membaca absorbansi dengan panjang gelombang 535 nm.
- b. Pengambilan Data Sekunder
  - 1) Menyiapkan instrumen penelitian yang akan digunakan
  - 2) Mencatat data identitas pasien
  - 3) Pengisian lembar untuk rekapan data oleh peneliti yang didapatkan dari data sekunder di ruang rekam medis RSD dr. Soebandi Jember dan buku jadwal transfusi pasien. Data akan direkap dan dalam bentuk tabel observasi yang 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, telah dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan hasil data terdistribusi normal. Untuk menguji adanya hubungan antara variabel independen (kadar feritin) dengan dependen (kadar MDA) digunakan uji statistik *Pearson* dengan interval

kepercayaan 95% atau nilai  $p < 0,05$ . Pengolahan data menggunakan program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science (SPSS)* 16.0.

### 3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Skema alur penelitian

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar MDA dengan nilai  $p$  sebesar 0,001 serta kekuatan korelasi yang kuat ( $r=0,786$ ) pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

### 5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini, beberapa saran yang dapat diberikan antara lain:

1. Disarankan pada peneliti sendiri dan teman-teman sejawat lainnya, menggunakan hasil penelitian ini untuk menambah ilmu pengetahuan, wawasan, pengalaman, dan mengembangkannya sehingga dapat ikut membantu dan mencegah lebih dini komplikasi dari penimbunan zat besi akibat transfusi darah berulang.
2. Perlu dilakukan pemantauan dan pemeriksaan feritin secara rutin pada pasien talasemia  $\beta$  mayor sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi yang dapat merusak fungsi organ serta sebagai evaluasi terapi yang telah diberikan pada pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi Jember.
3. Perlu dilakukan pemantauan terhadap kepatuhan pasien talasemia  $\beta$  mayor di RSD dr. Soebandi dalam mengonsumsi obat kelasi besi sehingga pemberian terapi kelasi besi dapat memperoleh hasil yang optimal.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Addour, N.B., M.I. Meziane, K. Bouguerra, N. Nadjem, N. Zidani, M. Belhani, dan B. Djerdjouri. 2015. Oxidative status and plasma lipid profile in  $\beta$ -thalassemia patients. *Hemoglobin*. 39 (1): 36-41.
- Andrews, N.C. 1999. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1986-1996.
- 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.
- Angulo, I. L., D. T. Covas, A. A. Carneiro, O. Baffa, J. E. Junior, dan G. Vilela. 2008. Determination of iron-overload in thalassemia by hepatic MRI and ferritin. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*. 30 (6): 449-452.
- Arceci, R. J., I. M. Hann, dan O. P. Smith. 2006. *Pediatric Hematology*. 3<sup>rd</sup> ed. England: Blackwell Publishing Ltd.
- Arijanty, L. dan S. S. Nasar. 2003. Masalah nutrisi pada thalassemia. *Sari Pediatri*. 5 (1): 21-26.
- Arijanty, L. 2005. Hubungan antara Kadar Darah Seng Plasma dengan Feritin dan Status Gizi Pasien Thalassemia Mayor. *Thesis*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Atmakusuma, D. dan I. Setyaningsih. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi kelima. Jilid II. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam.
- Atmakusuma, D. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi keenam. Jilid II. Jakarta: Interna Publishing.
- Aziz, B.N., M.A. Al-Kataan, dan W.K. Ali. 2009. Lipid peroxidation and antioxidant status in  $\beta$ -thalassemic patients : Effect of Iron Overload. *Iraqi J Pharm Sci*. 18 (2).
- Badan Pusat Statistik. 2017. Laju Pertumbuhan Penduduk Menurut Provinsi. <https://www.bps.go.id/linkTabelStatis/view/id/1268>. [Diakses pada 1 Desember 2017].
- Bakta, I. M. 2013. *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta: EGC.
- Block, G. dan L. Langseth. 1994. Antioxidant vitamins and disease prevention. *Food Technology*. 48(14): 80-84



- Bulan, S. 2009. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Anak Thalassemia Beta Mayor. *Thesis*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Burcham, P.C. 1998. Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis*. 13 (3): 287-305.
- Cappellini, M.D., A. Cohen, J. Porter, A. Taher, dan V. Viprakasit. 2014. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT)*. 3rd ed. Nicosia: Thalassaemia Internasional Federation.
- Chekir A. K., S. Laradi, S. Ferchichi, A. H. Khelil, M. Feki, F. Amri, H. Selmi, M. Bejaoui, dan A. Miled. 2003. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta*. 338: 79-86.
- Choudary, M. dan V. D. Bohra. 2015. Liver function in pediatric  $\beta$ -thalassemia major patients receiving multiple blood transfusions. *Medical Science*. 5 (9): 165-168.
- Colah, R., A. Gorakshakar, A. Nadkarni. 2010. Global burden, distribution, and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol*. 3 (1): 103-117.
- Dahlan, M.S. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Dewi, S. 2009. Karakteristik Penderita Thalassemia yang Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan Tahun 2006-2008. *Skripsi*. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
- Fadilah, T.F., S.E. Rahayuningsih, D. Setiabudi. 2012. Hubungan antara kadar feritin dan kadar 25-hidroksikolekalsiferol {25(OH)D} serum pasien thalassemia mayor anak. *Sari Pediatri*. 14 (4): 246-250.
- Fatmasyithah, V. dan M.S. Rahayu. 2014. Gambaran penderita thalassemia di ruang rawat anak rumah sakit umum cut meutia aceh utara tahun 2012. *JESBIO*. 3 (5): 1-6.
- Galanello, R. dan R. Origa. 2010. Beta-thalassemia. *Orphanet J of Rare Disease*. 5 (11):1-15
- Ganie, R.A. 2008. "Talasemia: Permasalahan dan Penanganannya". Pidato Pengukuhan Guru Besar. Medan: Universitas Sumatera Utara.

- Gunarsih, A., P. Amalia, dan I. Boediman. 2012. Variables associated with malondialdehyde level in thalassemia major patients. *Paediatrica Indonesiana*. 52 (3): 125-131.
- Gutteridge, J.M.C. dan B. Halliwell. 2010. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 393 (4): 561-564.
- Guyton, A.C., dan J.E. Hall. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi kesebelas. Jakarta: EGC.
- Halliwell, B. 1991. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *The American Journal of Medicine*. 92 (3): 14-22.
- Hamed, E.A. dan N.T. Elmelegy. 2010. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian Journal of Pediatrics*. 36 (39): 1-10.
- Hendromartono S. 2000. Peran radikal bebas terhadap komplikasi vaskuler. *Majalah Penyakit Dalam Udayana*. 3 (1): 89-92.
- Higgs, D.R., J.D. Engel, dan G. Stamatoyannopoulos. 2012. Thalassemia. *Medical Research Council Molecular Haematology of Molecular Medicine John Radcliffe Hospital*. Vol 83: 373-379.
- Hoffbrand, A.V. dan P.A.H. Moss. 2013. *Kapita Selekta Hematologi*. Edisi keenam. Jakarta: EGC.
- Honig, G. 2004. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders.
- Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, dan Kasper. 2014. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ketiga belas. Vol 4. Jakarta: EGC.
- Jalali, A., H. Khalilian, A. Ahmadzadeh, S. Sarvestani, F. Rahim, K. Zandian, dan S. Asar. 2011. Renal function in transfusion dependent pediatric beta thalassemia major patients. *Departement of Pharmacology and Toxicology University of Medical Sciences Ahvaz, Iran*. Vol 16 (4): 249-254.
- Khan, F.U., M.H. Khan, T. Ayub, dan S.H. Shah. 2007. Frequency of complications in beta thalassemia major in D.I. Khan. *Biomedica*. 23 (5): 31-33.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Skrining Penting untuk Cegah Thalassemia. <http://www.depkes.go.id/article/view/17050900002/skriningpenting-untuk-cegah-thalassemia.html>. [Diakses pada 10 Juni 2017].

- Mahdi, E. A. 2014. Relationship between oxidative stress and antioxidant status in beta thalassemia major patients. *Acta Chimica & Pharmaceutica Indica*. 4 (3): 137-145.
- Mallat, N.S., S.G. Mallat, K.M. Musallam, K.M., dan A.T. Taher. 2013. Potential mechanism for renal damage in beta-thalassemia. *Jnephrol*. 26 (5): 821-828.
- Ma'ani F., E. Fadlyana, dan E. Rahayuningsih. 2015. Hubungan kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan pemeriksaan status mini-mental (MMSE) pada penyandang thalassemia anak. *Sari Pediatri*. 17 (3): 163-168.
- Mishra, A. K. dan A. Tiwari. 2013. Iron overload in beta thalassaemia major and intermedia patients. *Maedica*. 8 (4): 328-332.
- Modell, B. dan M. Darlison. 2008. Global Epidemiology of Haemoglobin Disorders and Derived Service Indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 86 (6): 417-496.
- Muhammad dan Sianipar. 2011. *Penentuan Defisiensi Zat besi Anemia Penyakit Kronis*. <http://www.journal.unair.ac.id/filerPDF/IJCPML-12-1-03.pdf> [Diakses pada 15 Juni 2017].
- Muncie, H.L., J.S. Campbel. 2009. Alpha and beta thalassemia. *American Family Physician*. 80 (4): 339-344.
- Mu'awanah. 2015. Gambaran Status Gizi Pasien Thalassemia di RSUP dr. Kariadi Semarang. *Skripsi*. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Nathan, D. dan S. Oskin, 2003. *Hematology of Infancy & Childhood*. United States of America: Saunders.
- 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.
- Origa, R. 2016. B-thalassemia. *Genetics in Medicine*. 19 (6): 609-619.
- Patne A.B., P.J. Hisalkar, S.B. Gaikwad, dan S.V. Patil. 2012. Alterations in antioxidant enzyme status with lipid peroxidation in B thalassemia major patients. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*. 3(10): 2003-2006.
- Pepe, A., A. Meloni, M. Capra, P. Cianciulli, L. Prossomariti, C. Malaventura, M.C. Putti, A. Lippi, M.A. Romeo, M.G. Bisconte, A. Filosa, V. Caruso, A. Quarta, L. Pitrolo, M. Missere, M. Midiri, G. Rossi, V. Positano, M. Lombardi, dan A. Maggio. 2011. Deferasirox, deferiprone, and desferrioxamine treatment in

thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica*. 96 (1): 41-47.

Permono dan Ugrasena. 2006. *Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak*. Jakarta: IDAI.

Potts, S. J., dan B.L. Mandleco. 2007. *Pediatric Nursing: Caring for Children and Their Families (2nded)*. New York: Thomson Cooperatio.

Purwaningtyas, R.N.A. 2010. Hubungan Antara Kadar Feritin dengan Gangguan Fungsi Jantung Distolik dan Sistolik Pada Pasien Talasemia Anak. *Tesis*. Surakarta: Program Studi Kedokteran Keluarga.

Puspitasari, M. L., T.V. Wulansari, T.D. Widyaningsih, J.M. Maligan, dan N.I.P. Nugrahini. 2016. Aktivitas antioksidan suplemen herbal daun sirsak dan kulit manggis. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 4 (1): 283-290.

Putri, D.M., F. Oenzil, dan Efrida. 2015. Gambaran status gizi anak talasemia  $\beta$  mayor di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4 (3): 803-807.

Prabhu, R., V. Prabhu, dan R.S. Prabhu. 2009. Iron overload in beta thalassemia. *J. Biosci Tech*. 1 (1): 20-31.

Rajagukguk, R., M. S. Kosim, dan M. Tamam. 2014. Pemberian vitamin c sebagai antioksidan terhadap fragilitas osmotik eritrosit pada  $\beta$  thalassemia mayor. *Medica Hospitalia*. 2 (2): 98-104.

Rasool, M., A. Malik, U. Jabbar, I. Begum, M. H. Qazi, M. Asif, M. I. Naseer, A.A. Ansari, J. Jarullah, A. Haque, dan M.S. Jamal. 2016. Effecy of iron overload on renal functions and oxidative stress in beta thalassemia patients. *Saudi Med J*. 37 (11): 1239-1242.

Rund, D. dan Rachmilewitz. 2005.  $\beta$ -thalassemia. *N. Engl. J. Med*. 353:11 -15.

Safitri, R., J. Ernawaty, dan D. Karim. 2015. Hubungan kepatuhan transfusi dan konsumsi kelasi besi terhadap pertumbuhan anak dengan thalasemia. *Jurnal Online Mahasiswa*. 2 (2): 1474-1483.

Saniyah, N. 2011. Perbedaan Status Gizi Anak Penderita Talasemia dengan Anak Non-talasemia. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Satria, A., E. Ridar, dan L. Tampubolon. 2016. Hubungan derajat klinis dengan kadar feritin penyandang thalassemia  $\beta$  di RSUD Arifin Achmad. *Jurnal Online Mahasiswa*. 3 (2): 1-9.



- Sengasuk C., O. Tangvarasittichai, P. Chantanaskulwong, A. Pimanprom, S. Wantaneeyawong, A. Choowet, dan S. Tangvarasittichai. 2014. Association of iron overload with oxidative stress, hepatic damage, and dyslipidemia in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia/HbE patients. *India Journal Clinical Biochemical*. 29 (3): 298-305.
- Sherwood, L. 2012. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Jakarta: EGC.
- Stoll, BJ. 2000. *Infections of Neonatal Infant*. Dalam Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed. Editor Behrman E.F., Kleigman R.M., Jenson H.B. Philadelphia: WB Saunders.
- Suman, R.L., A. Sanadhya, P. Meena, dan S. Goyal. 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. Oksidan, Antioksidan, dan Radikal Bebas. *Dalam: Ilmu Kedokteran Molekuler Kapita Selekt*a. Jakarta: Sagung Seto.
- Talluri, S. B., V. Datta, dan S. G. Guttula. 2013. An overview on thalassemia. *International Research Journal for Inventions in Pharmaceutical Sciences*. 1 (1): 1-12.
- Torti, F.M. dan S.V. Torti. 2002. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 99 (10): 3505-3516.
- Vanichsetakul, P. 2011. Thalassemia: Detection, management, prevention & curative treatment. *The Bangkok Medical Journal*. Pp:113-118.
- Wahidiyat, I. 2006. Genetic Problems at Present and Their Challenges in the Future, Thalassemia as a Model. <https://www.paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatricaindonesiana/article/view/927/768>. [Diakses pada 9 Juni 2017].
- Wang, W., M.A. Knovich, L.G. Coffman, F.M. Torti, dan S.V. Torti. 2010. Serum ferritin: past, present, and future. *Biochimica et Biophysica Acta J*. 760-769.
- WHO. 2011. Serum Ferritin Concentrations for The Assessment of Iron Status and Iron Deficiency in Populations. [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf). [Diakses pada 18 November 2017].
- Weatherall, J.D. 1998. *Hematology*. 4th ed. Philadelphia: Mc Graw-Hill.
- Worwood. 2007. *Assesing the Iron Status of Populations*. 2nd ed. Departement of Nutrition for Health and Development WHO: Minimum Graphic.



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 : 1.159 /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 MALONDIALDEHYDE (MDA) PADA PASIEN TALASEMIA  $\beta$  MAYOR DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER.**

Nama Peneliti Utama : Trinita Diyah Permatasari  
*Name of the principal investigator*

NIM : 142010101068

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  
  
Rini Bryanti, 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 sample anak-anak, harus dijelaskan dengan baik kepada orang tua.
- Pengambilan sampel darah dibarengkan dg pengambilan darah yang dilakukan untuk kebutuhan pemeriksaan rutin, shg tidak mengambil darah lebih dari 1x.


Kemungkinan,

- Penelitian bisa dilanjutkan

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.



Jember, 27 Oktober 2017

Nomor : 423.4/MD.22/610/2017  
 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 : 2009/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 : **Trinita Diyah Permatasari**  
 NIM : 142010101068  
 Fakultas/Prodi : Kedokteran Universitas Jember  
 Judul Penelitian : Hubungan antara kadar feritin dengan kadar *Malondialdehyde* (MDA) 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 *Malondialdehyde* (MDA) pada Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor di RSD dr. Soebandi 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 3.4 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 : .....

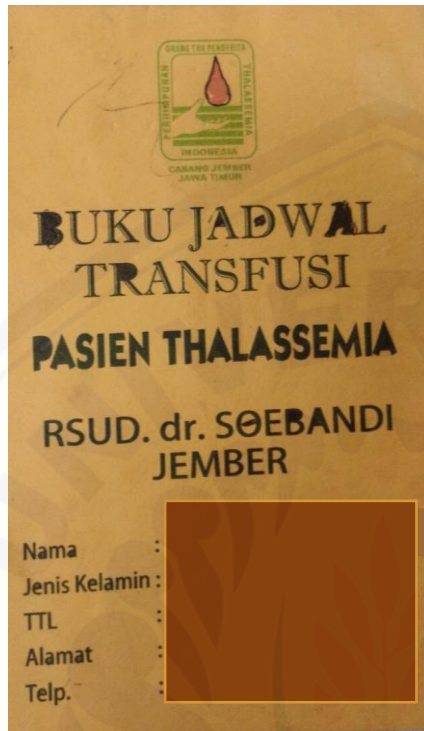
Transfusi : .....

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

Catatan : .....

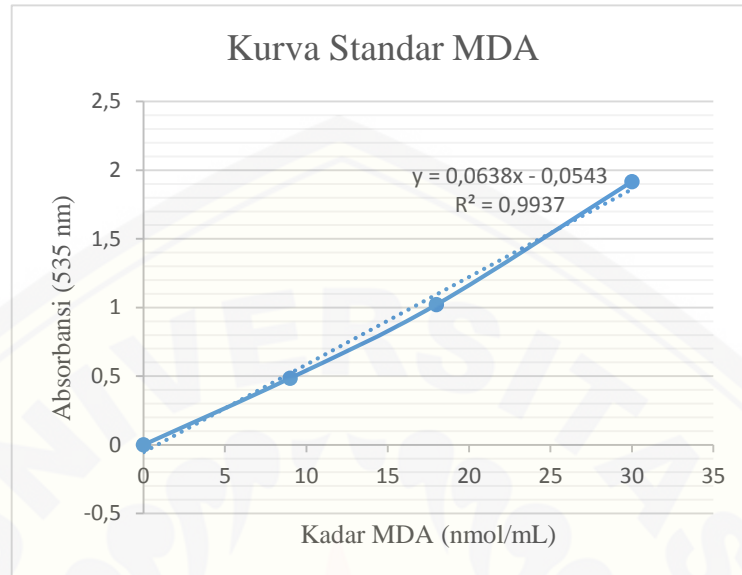


Lampiran 3.5 Buku Jadwal Transfusi Pasien Talasemia



Tgl/Th Bln	JML KANTONG (KODE)	REAKSI TRANSFUSI	TTD
25/1/12	K2734460	tidak ada reaksi	
29/4/12	K4734627A	Tidak ada reaksi	
3/12/12	T2292786	Mengggigit	
4/17/12	T1293056	Tidak ada reaksi	
5/28/9/12	C3063738	Tidak ada reaksi	
22/9/12	C4062896	Tidak ada reaksi	
23/9/12	C5062002	Tidak ada reaksi	
18/12/12	A70K3131	Tidak ada reaksi	
19/12/12	A70K3438	Tidak ada reaksi	
20/12/12	66976296	Tidak ada reaksi	
12/2/13	67289549	Tidak ada reaksi	
17/2/13	67257716	Tidak ada reaksi	
17/2/13	67259538	Tidak ada reaksi	
27/3/13	68249253	Tidak ada reaksi	
27/3/13	68249251	Tidak ada reaksi	
17/6/13	48486317	Tidak ada reaksi	
18/6/13	48752077	Tidak ada reaksi	
19/6/13	48752077	Tidak ada reaksi	
19/6/13	48752077	Tidak ada reaksi	
20/6/13	48752077	Tidak ada reaksi	
24/8/13	6941252	Tidak ada reaksi	
27/8/13	6941252	Tidak ada reaksi	
28/8/13	6941252	Tidak ada reaksi	
24/9/13	48753801	Tidak ada reaksi	
25/9/13	48754135	Tidak ada reaksi	
28/10/13	K0004011	Tidak ada reaksi	
29/10/13	K0004024	Tidak ada reaksi	
23/12/13	K0084846	Tidak ada reaksi	

## Lampiran 4.1 Kurva Standar MDA



Persamaan kurva :

$$y = 0,0638x - 0,0543$$

Keterangan :

y = nilai absorbansi sampel

x = konsentrasi *malondialdehyde* (MDA) (nmol/mL)

Lampiran 4.2 Data Kadar MDA

No.	Nama	Usia (tahun)	Jenis Kelamin	Absorbansi	Kadar MDA (nmol/mL)
1.	MN	9	L	0,396	7,05
2.	AH	6	L	0,340	6,18
3.	FI	17	L	0,125	2,81
4.	NA	4	P	0,064	1,85
5.	DR	17	L	0,270	5,08
6.	KA	13	P	0,245	4,69
7.	TY	17	L	0,322	5,90
8.	RL	10	P	0,297	5,50
9.	RS	6	P	0,202	4,02
10.	SA	18	L	0,188	3,80
11.	MR	8	L	0,133	2,94
12.	MA	7	L	0,114	2,64
13.	FC	9	P	0,510	8,85
14.	MF	11	L	0,414	7,34
15.	SW	10	L	0,126	2,83

## Lampiran 4.3 Hasil Penelitian

Data Pasien Talasemia  $\beta$  Mayor pada bulan Oktober-November 2017 di  
Laboratorium IKA RSD dr. Soebandi Jember

No	Nama	Usia (tahun)	Jenis Kelamin	Bulan Pemeriksaan	Kadar Feritin (ng/mL)	Kadar MDA (nmol/m L)
1.	MN	9	L	Oktober	1423,0	7,05
2.	AH	6	L	Oktober	3632,0	6,18
3.	FI	17	L	Oktober	1438,0	2,81
4.	NA	4	P	Oktober	873,9	1,85
5.	DR	17	L	November	3041,0	5,08
6.	KA	13	P	November	3000,0	4,69
7.	TY	17	L	November	3411,0	5,90
8.	RL	10	P	November	3299,0	5,50
9.	RS	6	P	November	2807,0	4,02
10.	SA	18	L	November	2737,0	3,80
11.	MR	8	L	November	2428,0	2,94
12.	MA	7	L	November	1401,0	2,64
13.	FC	9	P	November	17194,0	8,85
14.	MF	11	L	November	4861,0	7,34
15.	SW	10	L	November	1561,0	2,83
<b>Mean</b>					<b>3540,46</b>	<b>4,77</b>
<b>Maks</b>					<b>17194,0</b>	<b>8,85</b>
<b>Min</b>					<b>873,9</b>	<b>1,85</b>

## Lampiran 4.4 Hasil Uji Normalitas Data

## Lampiran 4.4.1 Distribusi Normalitas Feritin

## Case Processing Summary

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

## Descriptives

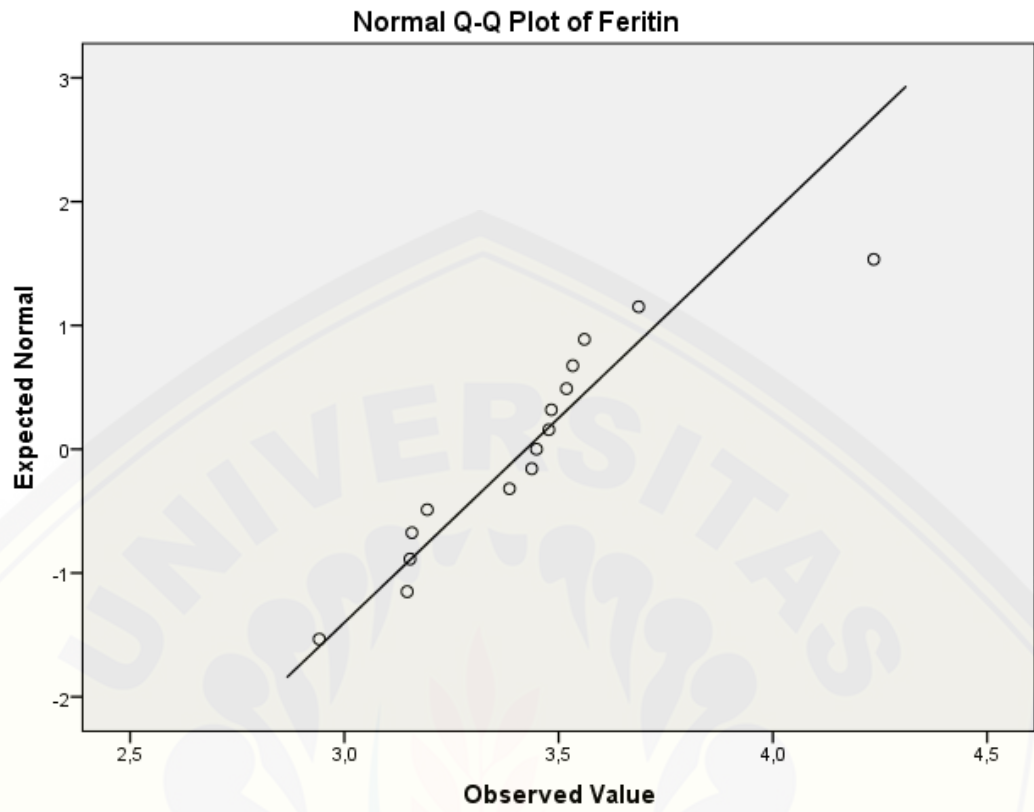
		Statistic	Std. Error
Feritin	Mean	3,4238	,07815
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	3,2562	
	Upper Bound	3,5914	
	5% Trimmed Mean	3,4055	
	Median	3,4482	
	Variance	,092	
	Std. Deviation	,30267	
	Minimum	2,94	
	Maximum	4,24	
	Range	1,29	
	Interquartile Range	,38	
	Skewness	1,110	,580
	Kurtosis	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 4.4.2 Distribusi Normalitas MDA

Case Processing Summary

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

Descriptives

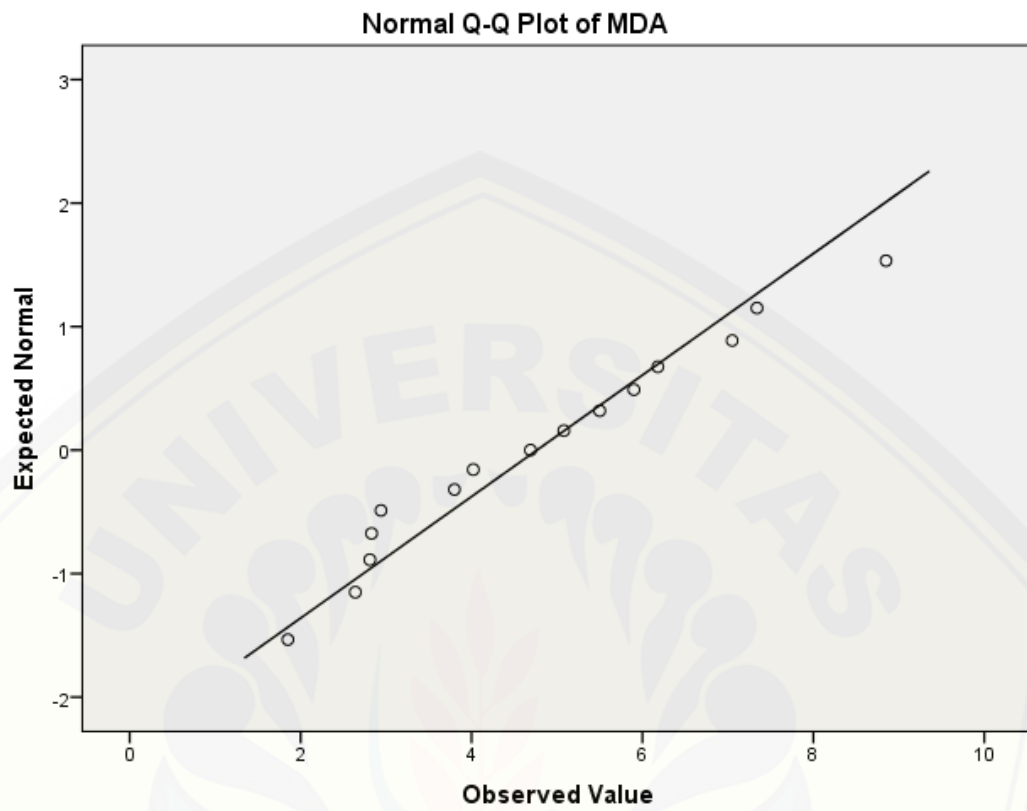
		Statistic	Std. Error
MDA	Mean	4,7653	,52495
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	3,6394	
	Upper Bound	5,8912	
	5% Trimmed Mean	4,7004	
	Median	4,6900	
	Variance	4,134	
	Std. Deviation	2,03313	
	Minimum	1,85	
	Maximum	8,85	
	Range	7,00	
	Interquartile Range	3,35	
	Skewness	,445	,580
	Kurtosis	-,624	1,121

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MDA	,149	15	,200*	,957	15	,641

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

a. Lilliefors Significance Correction



Lampiran 4.5 Hasil Analisis Uji Korelasi *Pearson* Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar MDA

		Feritin	MDA
Feritin	Pearson Correlation	1	,786**
	Sig. (2-tailed)		,001
	N	15	15
MDA	Pearson Correlation	,786**	1
	Sig. (2-tailed)	,001	
	N	15	15

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

## Lampiran 4.6 Dokumentasi Pegukuran MDA



Serum yang telah diberi TCA 10%



Campuran serum dan TCA 10% setelah disentrifuge dengan kecepatan 14.000 rpm selama 5 menit



Setelah diinkubasi dilakukan pembacaan absorbansi dengan spektrofotometer